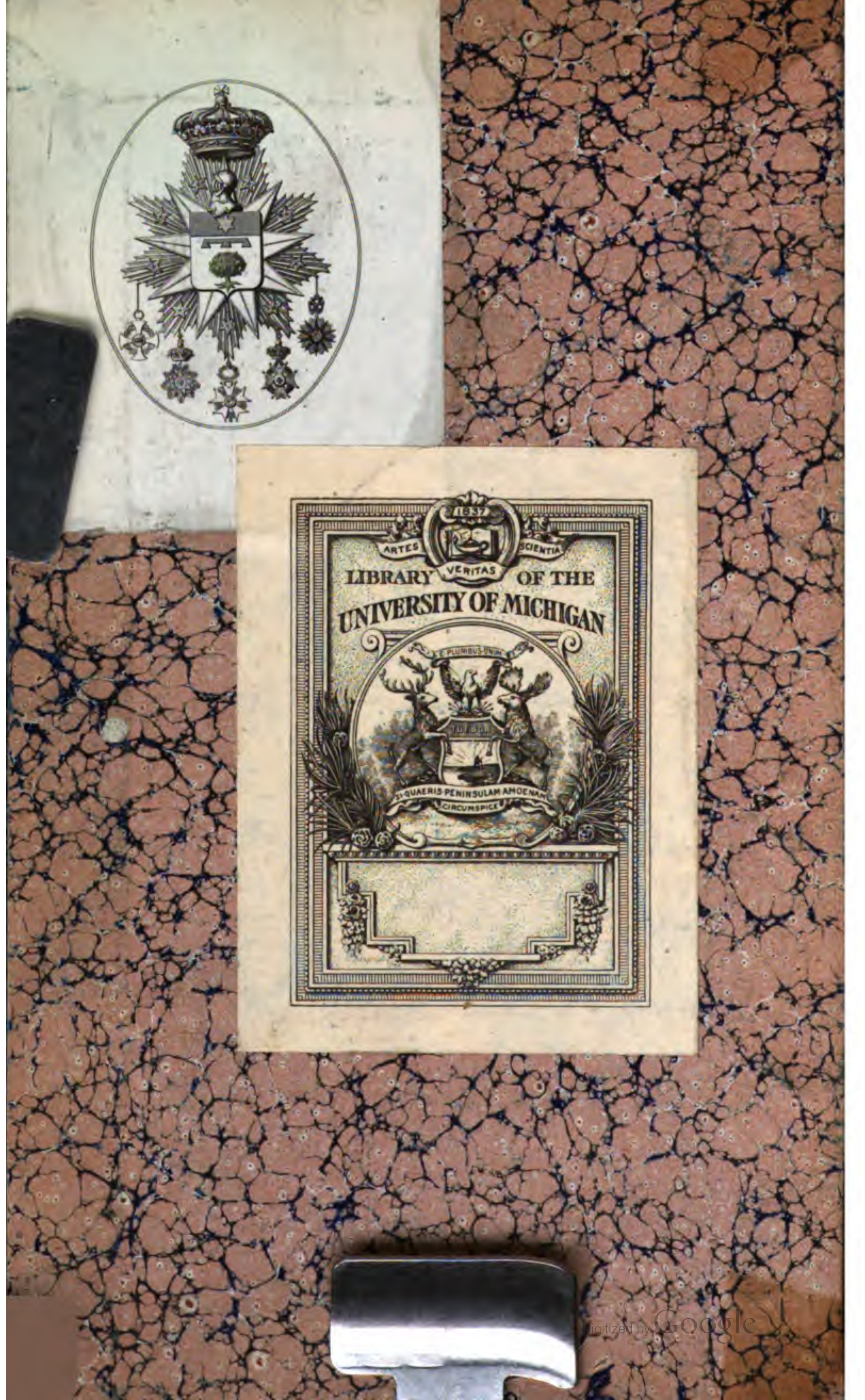
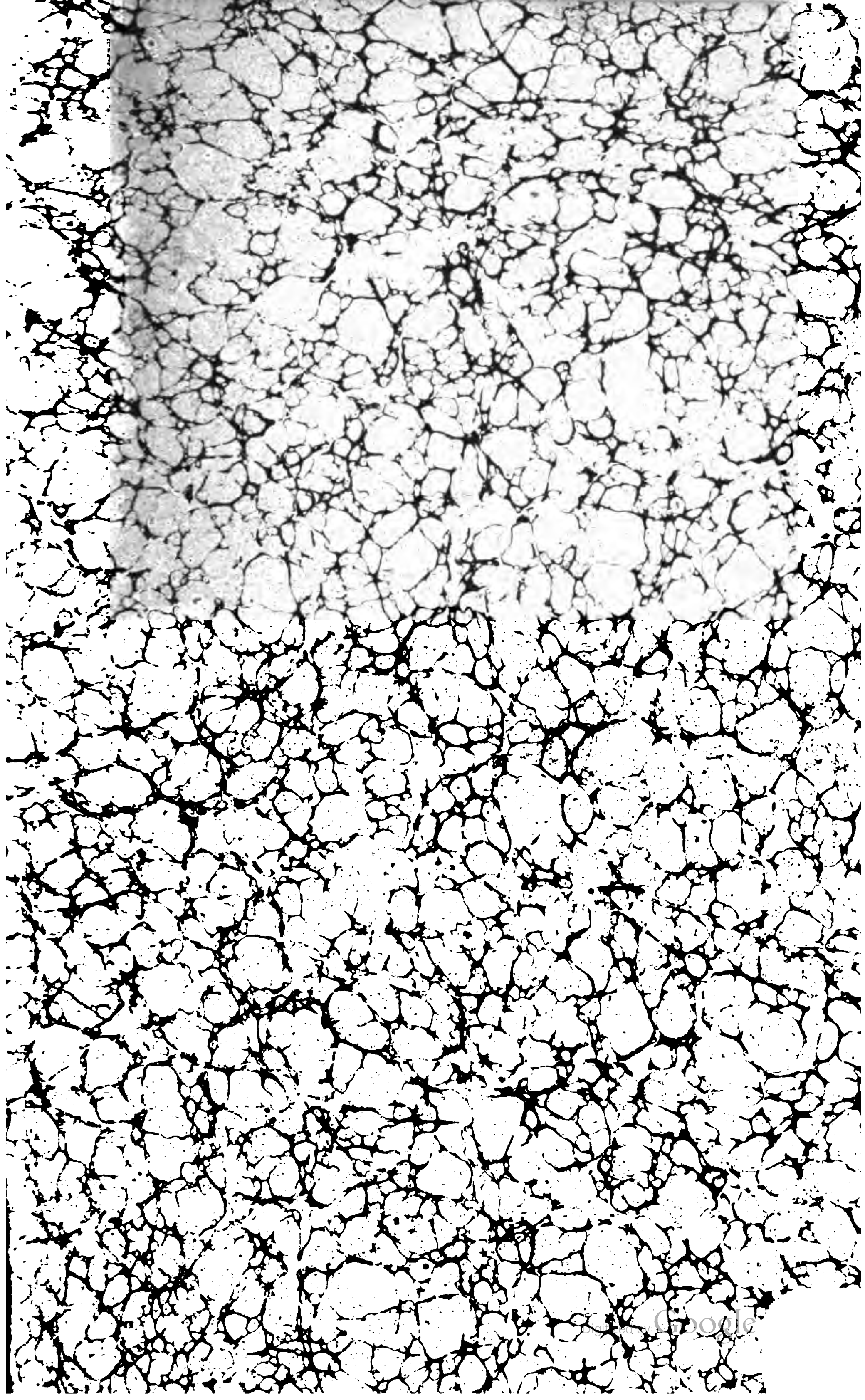

B 3 9015 00206 123 5
University of Michigan - BUHR


1837
ARTES
VERITAS
SCIENTIA
LIBRARY OF THE
UNIVERSITY OF MICHIGAN
E PLURIBUS UNUM
SI QUAERIS PENINSULAM AMOENAM
CIRCUMSPICE



ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Paris. — Société d'imprimerie PAUL DUPONT, rue Jean-Jacques-Rousseau, 41. 205 11-82.)

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE

DIRECTEURS

MM. BROWN-SÉQUARD, CHARCOT, VULPIAN

DIRECTEUR-ADJOINT :

M. A. JOFFROY.

DEUXIÈME SÉRIE. — TOME DIXIÈME

Quatorzième année. — 2e semestre 1882.

Avec 15 planches noires et en couleur et 16 figures dans le texte

PARIS
G. MASSON, ÉDITEUR
LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
Boulevard Saint-Germain et rue de l'Éperon
EN FACE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1882

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

ÉTUDES HISTOCHIMIQUES SUR LES TUBES NERVEUX A MYÉLINE,

Par le Dr **L. WALDSTEIN**, de New-York, et **Ed. WEBER**, préparateur du cours d'anatomie générale au collège de France.

Il y a quelques années, Kühne et Ewald (1) ont signalé dans le système nerveux l'existence d'une partie constituante nouvelle, à laquelle ils ont donné le nom de névrokératine. Ils avaient été amenés à cette découverte par une méthode nouvelle d'analyse histologique (3), méthode qu'ils avaient imaginée et qu'ils avaient appliquée aux divers tissus de l'organisme, la digestion par le ferment du pancréas. Tandis que la plupart des tissus soumis à ce traitement étaient dissous en grande partie et ne laissaient qu'un résidu insignifiant, le tissu nerveux au contraire, soit des centres, soit des nerfs périphériques, montrait une résistance remarquable à la digestion et laissait un résidu considérable.

Ce fait avait attiré l'attention d'Ewald et de Kühne et ils se mirent à étudier de plus près le résidu ainsi obtenu. Ils commencèrent par le débarrasser de la graisse et de l'eau qu'il contenait, puis ils le soumirent à l'action de différents réactifs. Ils reconnurent qu'il s'y trouvait en quantité notable (15 à 20 p. 100 du résidu sec et dégraissé) une substance que ni la pancréatine ni la pepsine n'attaquaient à la température de 40° et que ne dissolvaient à froid ni la potasse ni l'acide sulfurique. Ces caractères, qui se rapprochent de ceux de la substance cornée, portèrent Ewald et Kühne à donner à la substance nouvelle, dont ils signalaient l'existence, le nom de névrokératine.

Mais sous quelle forme se trouvait cette névrokératine, soit dans les nerfs périphériques, soit dans les centres nerveux?

D'après Ewald et Kühne, il serait facile de la mettre en évidence dans les tubes à myéline des nerfs périphériques, en traitant ces nerfs par l'alcool, l'alcool bouillant et l'éther pour dissoudre la myéline.

On remarquerait alors, à l'intérieur des tubes nerveux, une charpente noueuse (*Knorriges Gerüst*), composée de deux gaines réticulées, l'une entourant immédiatement le cylindre-axe, l'autre doublant la membrane de Schwann, et qui seraient unies l'une à l'autre par des travées rayonnées. On serait tenté, ajoutent ces auteurs, de prendre le cordon central pour le cylindre-axe devenu insoluble et la gaine tubulaire pour la partie albuminoïde de la myéline devenue insoluble. » Cela est vrai en partie. Mais, par la digestion, on peut se convaincre qu'il s'agit bien là d'une substance spéciale. Si on soumet cette charpente à l'action de la trypsine, tout en s'amincissant et en se dessinant plus proprement, elle subsiste, et par conséquent elle est formée par cette substance nouvelle, dont l'existence est démontrée chimiquement, la névrokératine (*loc. cit.*, p. 459).

D'autre part, en soumettant les tubes nerveux à l'action de la trypsine, et en les traitant ensuite par l'alcool, l'alcool bouillant et l'éther, on obtiendrait également la charpente noueuse, ce qui achèverait de démontrer qu'elle est pré-

formée et qu'elle n'est pas due à la coagulation de substances albuminoïdes (*loc. cit.*, p. 460).

Dans le système nerveux central, Ewald et Kühne retrouvent la névrokératine dans la névroglie, mais ici ils entourent leur affirmation de plus de réserves encore. « Ce que l'on a appelé névroglie (*loc. cit.*, p. 461) est mal nommé, et ce que l'on considère comme tissu conjonctif de la substance grise n'est, pour la plus grande partie, ni de la substance collagène, ni du tissu conjonctif. Cette substance est de nature épithéliale et est évidemment provenue du feuillet corné en même temps que les nerfs. »

Cette découverte attira l'attention des physiologistes et des histologistes, et grâce à la grande autorité que Kühne s'est acquise et à la compétence toute spéciale qu'il possède dans les questions de chimie physiologique, elle fut acceptée immédiatement et prise comme base de nouvelles recherches.

C'est ainsi que Tizzoni (8) reconnut l'existence de la charpente cornée des nerfs périphériques, sa disparition dans les nerfs qui dégénèrent à la suite de la section et sa régénération ultérieure (p. 25, 42).

Un peu plus tard, Golgi (9), dans ses études sur la structure fine du tube nerveux, regarda comme constitués par la substance cornée les entonnoirs formés d'un filament spiral qu'il crut trouver au niveau des incisures (p. 231 *et passim*).

Cependant, la découverte d'Ewald et Kühne n'a pas été acceptée par tous, et, dans ces dernières années, plusieurs auteurs ont repris leurs expériences et sont arrivés à des résultats ou du moins à des conclusions différentes.

Hesse, dans un travail sur les tubes nerveux périphériques (7) dans lequel il a surtout étudié l'action de l'eau sur la myéline et les formes bizarres qu'elle lui fait prendre, arriva à conclure (p. 361) que « la substance cornée ne se trouve pas au sein de la gaine médullaire en une forme déterminée ; elle est partout mélangée à la myéline d'une façon homogène, et ce n'est qu'après l'extraction de la graisse qu'elle apparaît sous la forme de travées. »

Plus récemment, Pertik, dans un travail étendu et consciencieux (10) sur les fibres nerveuses à myéline, discute à

fond les opinions d'Ewald et de Kühne et suit pas à pas ces auteurs dans leurs expériences et les conclusions qu'ils en ont tirées. Il arrive à une opinion analogue à celle de Hesse, mais plus précise. D'après lui, le réseau noueux n'est pas préformé, car il prend des formes diverses suivant la concentration de l'alcool que l'on fait agir sur le nerf pour le produire, ainsi que l'avait déjà signalé Leo Gerlach.

Ces divergences et ces critiques n'ont pas empêché la découverte d'Ewald et de Kühne de faire son chemin, et aujourd'hui on la retrouve dans les traités classiques, non seulement acceptée, mais encore débarrassée de toutes les réserves prudentes dont ses auteurs l'avait entourée, précisée beaucoup plus qu'ils ne l'avaient fait, et schématisée pour ainsi dire.

C'est ainsi que, dans la seconde édition de sa névrologie parue en 1881, Schwalbe (**11**) dit à propos des nerfs périphériques (p. 293) : « Après que l'on a extrait la myéline, il reste (dans l'intérieur du tube nerveux) une charpente spéciale, occupant l'espace où se trouvait auparavant la gaine médullaire. Cette charpente est constituée par de la substance cornée et peut être appelée, par conséquent, charpente cornée, substance spongieuse cornée (Hornspongiosa). »

A propos des organes centraux, Schwalbe dit qu'une partie constituante de la névroglie est « un réseau très fin, paraissant granuleux à un faible grossissement et que Kühne a démontré être de nature cornée. »

Dans le plus nouveau traité de chimie physiologique, celui de Hoppe-Seyler (**12**), dont personne ne songera à nier la haute compétence, la découverte de Kühne se trouve également acceptée : « Comme éléments essentiels de la substance grise et des ganglions après la mort, on trouve des matières albuminoïdes, de la lécithine, de la cholestérine, de l'acide lactique et une substance cornée à laquelle Kühne a donné le nom de névrokératine *et qui cependant appartient aux fibres nerveuses à myéline* (p. 675). » Nous soulignons cette dernière phrase, qui constitue de la part de Hoppe-Seyler une réserve importante sur laquelle nous reviendrons par la suite.

On voit, par les citations que nous venons de faire, et qu'il nous serait facile de multiplier (car il ne paraît presque aucun mémoire sur les centres nerveux, sans qu'il y soit question de la névrokératine), que l'existence d'un tissu spongieux corné dans les centres nerveux et dans les nerfs périphériques tend à s'accréditer de plus en plus, et il est d'autant plus important de vérifier les faits sur lesquels repose cette découverte, que l'on tend à lui donner une portée considérable au point de vue de l'histogenèse. On a vu, par le passage de Kühne que nous avons cité, que cet auteur est porté à croire, sans l'affirmer absolument, que la charpente cornée serait un dérivé du feuillet externe du blastoderme et proche parent, par conséquent, de l'épiderme et des produits épidermiques, dont elle partagerait un grand nombre de réactions.

Si on poussait un peu plus avant cette idée, on en arriverait facilement à croire que l'on peut, au moyen de la réaction de la pancréatine, non seulement analyser chimiquement un tissu, mais encore obtenir des renseignements sur son origine blastodermique. Froriep est déjà entré dans cette voie à propos du sarcolemme (●).

L'intérêt qu'auraient des conclusions de ce genre, et la nécessité d'avoir une base parfaitement solide avant de poursuivre les recherches qui y conduiraient nous ont déterminés à reprendre, dans le cours de nos recherches sur les nerfs, l'étude de la substance cornée et de la digestion par la pancréatine.

I

Nous avons d'abord employé la pancréatine que M. Defresne fabrique industriellement pour les besoins de la thérapeutique et dont il a bien voulu nous remettre plusieurs échantillons. Cette pancréatine a un pouvoir digestif assez considérable; dissoute dans une solution d'acide salicylique à 0,10/00 [1] et neutralisée ensuite, elle digère en 20 minutes à

[1] En employant la pancréatine neutre ou alcaline, nous avons toujours suivi le conseil de Kühne (*loc. cit.*, p. 5), c'est-à-dire que nous l'avons toujours obtenue d'abord en solution acide et ensuite traitée, par le carbonate de soude, à 3/1000.

la température de 40° un flocon de fibrine bouillie préalablement. La solution acide non neutralisée ne donne le même résultat qu'au bout de 2 heures.

Si nous avons cessé de nous en servir, c'est qu'il nous a été impossible de savoir comment était préparé ce produit pharmaceutique, et quelles substances entraient dans sa composition.

Nous avons alors pris des pancréas de bœuf que nous avons traités exactement suivant la méthode indiquée par Kühne (5, p. 4), et nous avons essayé le pouvoir digestif de ce produit, auquel nous donnerons pour abréger le nom de pancréatine. Dissoute à 40° dans une solution d'acide salicylique à 1 p. 1000 et laissée ensuite pendant plusieurs heures à la température de 15°, cette pancréatine digère à 40° un flocon de fibrine bouilli préalablement en une heure et demie.

Comme ce résultat, le meilleur que nous eussions pu obtenir (la pancréatine neutralisée et la pancréatine alcaline donnant des résultats beaucoup inférieurs), était notablement différent de celui indiqué par Kühne (d'après lequel un flocon de fibrine *chauffé* préalablement, il ne dit pas à quel degré, devrait être digéré en 5 minutes), comme enfin nous n'obtenions pas du tout pour les nerfs les résultats indiqués par Kühne et Ewald, nous avons pensé qu'il y avait peut-être un défaut dans notre façon de procéder.

Nous avons donc prié M. Henninger, professeur agrégé de chimie à la faculté de médecine, de vouloir bien préparer pour nous de la pancréatine de bœuf, en suivant exactement le procédé de Kühne.

Ce produit nous a donné les mêmes résultats que la pancréatine que nous avions préparée nous-mêmes.

Cherchant toujours à obtenir des résultats aussi marqués que ceux indiqués par Kühne, et suivant le conseil de M. Defresne, nous avons employé le pancréas d'un autre animal que nous pouvions nous procurer assez facilement, celui du porc.

Nous avons pris plusieurs pancréas de porcs que l'on venait de tuer (pour obtenir suffisamment de pancréatine, il

faut en prendre 4 à 6), et après les avoir disséqués de manière à les débarrasser autant que possible de la graisse qui les entourait, nous les avons hachés menu, puis broyés dans un mortier avec du sable sec et bien pur ; nous avons ensuite étendu cette pâte en couche mince sur des linges, de manière à la faire sécher rapidement ; puis, la recueillant et la pulvérisant entre nos doigts, nous en avons épuisé une partie par l'alcool et par l'éther.

Une autre partie a été épuisée par l'éther directement sans passer par l'alcool, jusqu'à ce qu'elle ne contînt plus trace de graisse. Puis, ces deux produits obtenus, nous avons fait avec eux des expériences comparatives, desquelles il est résulté que la pancréatine obtenue par l'action de l'éther seul est notablement plus active que l'autre.

Cette pancréatine, dissoute dans l'eau, a une réaction légèrement acide. Pour nous rendre compte de l'influence que cette acidité pouvait avoir sur la digestion des matières albuminoïdes, nous avons étudié comparativement l'action de cette substance : reprise par l'eau avec ses acides naturels neutralisé par le carbonate de soude à 3/1000, reprise par l'acide salicylique à 1/1000, reprise par l'acide lactique à 1/1000.

Toutes ces solutions, avant d'être exprimées à travers un linge et filtrées ensuite pour les besoins histologiques, ont été laissées pendant plusieurs heures à elles-mêmes, à la température du laboratoire (12 à 15°). Nous avons renoncé en effet à les maintenir pendant cette macération à la température de 40° indiquée par Kühne parce que nous obtenions de cette façon des produits inférieurs en activité.

L'ordre dans lequel ces diverses solutions se sont rangées d'après leur activité est le suivant :

1° La pancréatine de porc, épuisée directement par l'éther, traitée par l'eau distillée, contenant ses acides naturels.

2° La même pancréatine, neutralisée par le carbonate de soude à 3 pour 1000.

3° La pancréatine de porc, épuisée par l'éther, reprise par l'acide lactique à 1 pour 1000.

4° La pancréatine de porc, reprise par l'acide salicylique.

5° La pancréatine de porc, épuisée par l'alcool et l'éther, reprise par l'eau distillée.

6° La même, neutralisée.

7° La pancréatine de bœuf, épuisée par l'alcool et l'éther, reprise par l'eau distillée.

8° La même, reprise par l'acide salicylique.

Ce tableau montre que :

La pancréatine du porc est plus active que celle du bœuf ;

Le traitement par l'éther seul vaut mieux que le traitement par l'alcool et l'éther ;

Les acides naturels de la pancréatine ont une influence favorable à son action ;

L'acide salicylique est moins favorable que les acides naturels et que l'acide lactique.

Pour ne pas compliquer les expériences par l'action des acides et avoir bien purement l'action du ferment, nous avons négligé le produit le plus actif, et nous avons toujours employé dans nos expériences définitives la pancréatine de porc épuisée par l'éther seul et neutralisée par le carbonate de soude [1].

Cette solution digère en quinze à vingt minutes un flacon de fibrine bouillie auparavant.

Nous devons faire remarquer à ce propos que, suivant le traitement qu'elle a subi préalablement, la fibrine du même animal se digère dans le même liquide en un temps très différent. Ainsi de la fibrine de bœuf qui a séjourné pendant vingt-quatre heures dans l'alcool fort se digère plus vite que la fibrine qui a été plongée pendant un moment dans l'eau bouillante, et les deux se digèrent plus rapidement que la fibrine crue. La macération prolongée de la fibrine dans l'eau en rend au contraire la digestion plus difficile, et enfin le traitement par l'alcool, l'alcool bouillant et l'éther, semble

[1] En nous servant de ce produit, nous n'avons pas négligé de nous assurer que nous avions bien des digestions et non pas des dissolutions.

en empêcher la dissolution complète, car, après une digestion prolongée très longtemps, elle laisse encore et toujours un résidu grumeleux [1].

II

Nous n'avons pas poursuivi plus loin ces recherches, qui étaient simplement destinées à nous renseigner sur le choix de la pancréatine dont nous voulions nous servir dans nos expériences sur la névrokératine.

I. — Nous avons commencé par opérer sur le nerf frais. Nous avons placé dans des tubes à expériences contenant une quantité suffisante de pancréatine des nerfs de lapin et de grenouille. Nous les avons maintenus dans une étuve à 40° en les disposant sous une cloche dans une atmosphère saturée de thymol pour nous préserver des bactéries.

Lorsqu'après une digestion plus ou moins prolongée, on retire les nerfs des éprouvettes où ils étaient contenus et que l'on essaie de les dissocier dans l'eau pour en observer les tubes nerveux, on remarque que ces tubes sont extrêmement mous; dès qu'on les tiraille ou qu'on les déplace pour les isoler, ils se rompent à un endroit ou à un autre, et partout où l'eau se rencontre avec la myéline, elle y détermine des formations myéliniques qui envahissent le champ du microscope et empêchent de rien distinguer de net.

Aussi avons-nous toujours eu soin de commencer par fixer les résultats obtenus par la digestion, en plongeant le nerf, soit dans le chlorure d'or, soit dans une solution d'acide osmique ou bien encore en l'exposant aux vapeurs de ce dernier réactif, et c'est seulement après cela que nous avons procédé à la dissociation. La myéline étant ainsi fixée dans la forme qu'elle avait prise sous l'influence du liquide digestif, il devenait possible d'isoler des tubes nerveux et de les examiner. Nous avons pu constater alors très nettement un fait qui

[1] A propos de ce dernier traitement, nous ferons remarquer en passant que Pertik (p. 232) l'ayant appliqué à des globules rouges du sang, a reconnu qu'il était impossible ensuite de les digérer complètement.

nous avait frappés dès nos premières observations, à savoir que, même après une digestion prolongée pendant deux jours entiers, la gaine de Schwann n'est pas dissoute[1]. On l'observe nettement, soit au niveau des étranglements annulaires, soit aux extrémités rompues des fibres, surtout si l'on a coloré ensuite la préparation par le picrocarminate. (V. *fig.* 1).

Pour bien nous rendre compte des phénomènes qui se passent dans les tubes nerveux, nous avons modifié notre procédé et pratiqué la digestion à l'aide de la platine chauffante de M. Ranvier[2].

Les tubes nerveux, débarrassés de la gaine lamelleuse, ont été étendus rapidement sur une lamelle de verre en évitant la dessiccation, et celle-ci renversée sur une cellule de verre d'un quart de millimètre d'épaisseur remplie de la solution de pancréatine. La préparation était ensuite bordée à la parafine, et portée dans la platine chauffante à la température de 40°. Les tubes nerveux s'y trouvaient les uns maintenus en extension parce que leurs deux extrémités reposaient sur les deux bords de la cellule, les autres flottant dans le liquide. La plupart restaient assez superficiels pour être accessibles à l'observation à l'aide de forts grossissements (400 d.). Il était donc facile de suivre pas à pas les modifications qui s'y produisaient.

Les premiers changements que l'on observe sont dus à l'action inévitable de l'eau. Il se produit à l'extrémité brisée des tubes ou bien aux endroits où leur gaîne de Schwann est perforée, des bourgeons myéliniques sphériques ou cylindriques et des fils qui s'enroulent sur eux-mêmes en formant des pelotons.

[1] La gaine de Schwann ne s'observe d'ordinaire nettement qu'au niveau des étranglements annulaires ; partout ailleurs, il est difficile de s'assurer de sa présence et la figure 14 de Pertik nous fournirait au besoin une preuve de cette assertion. Il la donne comme l'image d'une fibre qui aurait perdu sa membrane de Schwann. Or, nous avons obtenu plusieurs fois des images analogues et nous avons pu nous convaincre que la gaine de Schwann, bien que ramollie et ayant formé des festons, repoussée qu'elle était par le gonflement de la myéline, subsistait encore. Là, où elle est détruite, au contraire, on voit, non pas la figure dessinée par Pertik, mais de véritables formations myéliniques.

[2] *Traité technique d'histologie*, p. 41.



Dans le tube nerveux lui-même, aux points où la gaine est intacte, la myéline se met également en boules ou en fils qui refoulent cette gaine et lui font dessiner des saillies plus ou moins accusées.

Après une digestion d'un temps variable, le tube nerveux, au lieu d'être cylindrique, se montre renflé en certains points, muni d'excroissances et de saillies sur d'autres, et la gaine de Schwann devient difficile à distinguer; elle se voit bien surtout au niveau des étranglements annulaires.

Certains tubes, qui s'étaient trouvés tendus, présentaient des déformations moins considérables et leur calibre était demeuré le même sur toute leur longueur.

Aussi avons-nous adopté, pour nos digestions des nerfs entiers dans les éprouvettes, le procédé de les y maintenir en extension physiologique en les attachant à leurs deux extrémités sur des tiges de bois évidées de manière que le liquide pût les atteindre sur tout leur pourtour.

Les nerfs ainsi exposés à l'action du ferment pancréatique et fixés ensuite par l'acide osmique ou par le chlorure d'or [1] nous ont donné des tubes nerveux moins variqueux. Quelques-uns même, restés parfaitement cylindriques, montraient leurs segments cylindroconiques écartés les uns des autres, ce qui permettait de distinguer facilement la gaine de Schwann au niveau des incisures (*fig.* 2).

Au lieu d'être fortement colorés en noir, comme le sont les nerfs frais après l'action de l'acide osmique, ces nerfs se montraient remplis d'un contenu granuleux d'un gris de fer, dans lequel on voyait par places des boules arrondies d'un noir plus foncé. Sur les nerfs non tendus, toutes les saillies des bords du tube correspondent à des boules de ce genre. (V. *fig.* 1).

Ces saillies et ces varicosités latérales sont plus accusées sur les nerfs de la grenouille que sur ceux du lapin, ce qui

[1] Nous avons employé le chlorure d'or, non pas pour colorer les nerfs, mais seulement pour les fixer dans leur forme. Ce réactif est en effet un fixateur excellent. Les nerfs plongés dans une solution de chlorure d'or à 1/100 pendant une heure et lavés ensuite dans l'eau montrent les granulations qu'ils contiennent colorées en lilas plus ou moins foncé.

tient probablement à ce que, chez ce dernier animal, la gaine de Schwann leur oppose une plus grande résistance.

Chez le lapin, le cylindre-axe se distingue facilement à l'intérieur des tubes nerveux; chez la grenouille, il est plus difficile de le reconnaître; il est masqué par les granulations qui remplissent l'intérieur du tube, et ne se voit bien que sur des tubes tendus au niveau des incisures ou bien à l'extrémité rompue de certains tubes.

Le tissu conjonctif intrafasciculaire est conservé sans aucune modification, aussi bien chez le lapin que chez la grenouille. On voit les fibres fines suivre la direction des tubes nerveux qu'elles entourent, comme on sait, d'une sorte de gaine adventice. Ce sont sans doute ces fibres que Kühne a prises pour des restes de la gaine de Schwann après la digestion (4, p. 459). Les noyaux des cellules du tissu conjonctif intrafasciculaire sont bien conservés et se voient aux côtés des tubes nerveux. Il est très facile d'éviter de les confondre avec des noyaux de la gaine de Schwann, qui sont plus grands et d'une forme moins allongée.

II. — Après avoir étudié les résultats de la digestion sur les nerfs, nous avons eu recours au procédé qu'Ewald et Kühne indiquent pour observer sur ces nerfs digérés la charpente noueuse; nous les avons traités par l'alcool, l'alcool bouillant et l'éther; mais il nous a été impossible d'y observer un réseau ou charpente correspondant à la description de ces auteurs.

III. — Pour observer la charpente noueuse, nous avons dû procéder d'une autre façon. Nous avons plongé des nerfs frais à l'état d'extension physiologique dans l'alcool absolu où nous les avons laissés vingt-quatre heures, puis nous les avons fait bouillir pendant deux heures dans l'alcool absolu; enfin nous les avons plongés pendant vingt-quatre heures dans l'éther.

Par ce procédé, qui est exactement celui indiqué par Ewald et Kühne, nous avons en effet obtenu, dans l'intérieur des tubes nerveux, des réseaux plus ou moins réguliers et très nets. Ces réseaux, qui ne se colorent pas par le carmin et par

l'acide osmique, se colorent très vivement par le rouge d'aniline, par l'hématoxyline et par le chlorure d'or.

Leur forme n'est pas la même suivant les animaux sur lesquels on les obtient. Chez la grenouille (*fig.* 3), la membrane de Schwann paraît doublée d'un réseau de forme tubulaire dont les mailles petites et régulières sont limitées par des travées cylindriques qui sont à peine renflées aux points nodaux. Il faut une observation attentive pour voir les fines travées rayonnées qui le rattachent à la partie de la charpente noueuse qui environne immédiatement le cylindre-axe.

Chez le lapin, au contraire (*fig.* 4), la charpente que l'on observe après ce traitement dans l'intérieur du tube nerveux n'a d'ordinaire pas, à proprement parler, la forme d'un réseau. D'une enveloppe qui entoure le cylindre axe d'une façon discontinue, on voit se dégager des travées rayonnées épaisses, qui vont s'anastomoser avec d'autres travées doublant la gaine de Schwann au-dessous de laquelle elles limitent incomplètement de grandes mailles quadrangulaires plus ou moins arrondies. Les anastomoses de ces travées, qui sont loin d'avoir partout la même épaisseur, sont marquées par des nœuds ou des renflements notables [1].

Si on traite un nerf frais du lapin (toujours en extension physiologique) simplement par l'alcool absolu pendant vingt-quatre heures, et que, le plongeant ensuite dans l'eau, on le dissocie, on remarque dans les tubes nerveux les plus grêles le réseau corné classique ; dans les tubes les plus épais, il existe sous la membrane de Schwann, au-dessous d'un réseau de forme tubulaire, une couche de myéline continue devenue granuleuse, mais dont la graisse n'a pas été entièrement extraite.

Cette action de l'alcool est plus intense lorsque l'on a enlevé la gaine lamelleuse ou qu'on en a coupé un fragment, et qu'ainsi les tubes nerveux sont atteints directement par le

[1] La différence des images que Tizzoni et Pertik ont données du réseau noueux trouve facilement son explication dans ce que nous venons de dire. Tizzoni a figuré la charpente du tube nerveux du lapin, Pertik le réseau du tube nerveux de la grenouille.

réactif; dans ce cas, les tubes nerveux, même les plus épais, présentent un réseau noueux complet.

Si, au lieu d'employer de l'alcool absolu, on emploie de l'alcool ordinaire, le réseau se forme moins complètement; quand l'alcool est étendu de moitié d'eau, on voit l'intérieur du tube rempli de formations myéliniques irrégulières, dans lesquelles il n'y a plus de réseau noueux.

Léo Gerlach a signalé le premier les différences que présente le réseau noueux suivant le degré de concentration de l'alcool que l'on emploie. Pertik, d'après lequel nous le citons, insiste sur ces différences.

Si l'on plonge un nerf frais de grenouille directement dans une quantité considérable d'éther (6 à 8 c. cubes) et qu'après l'y avoir laissé pendant quarante-huit heures on le dissocie dans l'eau, les tubes nerveux isolés se montrent uniformément remplis de petites granulations qui ne sont pas très serrées, de telle sorte que l'on aperçoit très bien la gaine de Schwann, le cylindre-axe et même les incisures (*fig.* 9). Dans quelques tubes seulement et sur certaines portions, ces granulations sont ordonnées de manière à former un réseau à mailles très fines.

Si l'on traite un nerf de lapin directement par l'éther, en ayant soin de ne pas prendre un faisceau trop gros, et qu'après une macération de plusieurs jours on le dissocie dans l'eau, on remarque à l'intérieur des tubes nerveux, qui ont à peu près conservé leur diamètre (*fig.* 5), le cylindre-axe entouré, par places, comme d'une croûte de matière granuleuse de laquelle partent des prolongements également granuleux transversaux ou obliques. La plupart de ces prolongements s'arrêtent à peu de distance du cylindre-axe; quelques-uns seulement arrivent jusqu'à la gaine de Schwann. L'espace compris entre le cylindre-axe et la gaine de Schwann paraît vide à la réserve de ces prolongements. De distance en distance seulement et espacées irrégulièrement, on remarque des boules opalines réfringentes que le traitement par l'acide osmique colore en gris de fer.

Si l'on soumet un nerf traité ainsi directement par l'éther à l'action de l'alcool absolu pendant vingt-quatre heures, et

ensuite à l'ébullition dans l'alcool pendant deux heures, l'aspect des tubes nerveux est notablement modifié; l'enveloppe granuleuse du cylindre-axe disparaît en grande partie ainsi que ses prolongements, et le cylindre-axe se montre à nu dans presque toute sa longueur. De place en place seulement, il est entouré d'anneaux ou de diaphragmes constitués par une substance compacte et réfringente (*fig.* 6).

Revenons au réseau noueux obtenu par l'alcool bouillant et l'éther. Nous l'avons traité par la pancréatine et nous avons reconnu qu'il est impossible de le dissoudre. Soumis à la digestion à 40° pendant plusieurs jours, il ne change pas de forme ni chez la grenouille, ni chez le lapin.

Quant aux tubes nerveux traités simplement par l'alcool absolu et soumis à la digestion par la pancréatine, ils ne se comportent pas de même chez la grenouille et chez le lapin.

Dans les tubes nerveux du lapin, après vingt-six heures de digestion, la gaine de Schwann et le cylindre-axe sont conservés; au lieu de la charpente noueuse, on n'observe plus que des bâtonnets allongés (*fig.*7) très réfringents, diversement placés suivant l'axe de la fibre, mais en général à direction longitudinale; ils sont noyés dans une substance nuageuse, d'une faible réfringence, qui occupe l'intérieur du tube sans en remplir tout le calibre, car on observe au-dessous de la gaine de Schwann des baies qui n'en contiennent pas.

Si l'on traite ce nerf ainsi digéré par l'acide osmique, on voit que les bâtonnets en question restent absolument incolores et que la substance nuageuse se colore en gris de fer.

Cette observation semblerait indiquer qu'outre la graisse enlevée en partie par l'action de l'alcool absolu, il existerait dans le tube nerveux une substance albuminoïde que la pancréatine digère et une substance qu'elle ne digère pas et qui se présente ici sous la forme des bâtonnets réfringents que nous venons de décrire [1].

[1] Pertik (p. 232) a remarqué, qu'après une longue digestion une partie du réseau corné se dissout, et il ajoute que cette portion est d'autant plus con-

Les tubes nerveux de la grenouille, au contraire, lorsqu'ils ont été soumis à la digestion après traitement par l'alcool absolu se montrent cassés en tronçons de longueur variée. Ces tronçons (*fig.* 8), parfaitement cylindriques, ne possèdent plus de membrane de Schwann et sont constitués uniquement par la charpente noueuse ou plutôt par la partie tubulaire; dans quelques-uns d'entre eux on aperçoit encore les fragments du cylindre-axe.

Si l'on compare ce résultat à celui que l'on obtient dans les mêmes conditions sur les tubes nerveux du lapin, on devra en conclure que la constitution chimique des parties homologues n'est pas la même chez ces deux animaux. En effet, la gaine de Schwann et le cylindre-axe de la grenouille sont dissous par la pancréatine, tandis que la gaine de Schwann et le cylindre-axe du lapin ne sont pas digérés.

La longueur des fragments dans lesquels se décomposent les tubes nerveux de la grenouille correspond à peu près à celle des segments cylindroconiques compris entre les incisures de Schmidt, ce qui semble indiquer que le réseau noueux est interrompu au niveau des incisures.

En résumé, le réseau noueux que l'on manifeste dans l'intérieur des nerfs, toujours à peu près le même pour le même animal [1] lorsqu'on l'obtient par les procédés classiques, est loin d'être le même si on le produit simplement par l'action de l'alcool. Il diffère alors suivant que l'alcool est plus ou moins étendu, et suivant le temps qui s'est écoulé depuis la mort de l'animal [2] jusqu'au moment auquel on a pris le nerf pour le placer dans le réactif (1).

sidérable que l'alcool dont on s'était servi pour produire le réseau était plus étendu.

[1] Si, chez les différents animaux le réseau noueux prend des formes différentes, ce n'est pas une raison pour qu'il possède réellement ces formes; comme nous l'avons montré, la forme du réseau dépend du mode d'action des liquides qui le manifestent, et l'on conçoit que cette action s'exerce différemment suivant la grosseur des tubes, suivant le plus ou moins de perméabilité de la gaine de Schwann, gaine dont nous avons reconnu la différence au point de vue de la digestibilité chez la grenouille, chez la raie et chez le lapin.

[2] Henle et Merkel ont déjà signalé cette dernière différence, mais l'ont figurée très incomplètement.

Sur un nerf de lapin laissé dans le corps de l'animal (que nous avions

Enfin, si au lieu d'avoir recours au traitement combiné par l'alcool et par l'éther, on traite le nerf frais par l'éther directement, on n'obtient pas de réseau du tout, ou tout au plus on en observe quelques traces.

Ces variétés considérables de la forme du réseau suivant les conditions dans lesquelles on le manifeste, laissent déjà supposer qu'il n'est pas préformé dans le nerf.

Si nous ajoutons qu'après l'action de l'eau sur le nerf frais, on ne peut plus y manifester par le traitement classique aucune charpente et que l'on n'obtient à sa place que des bâtonnets dispersés, nous devrons en conclure que la charpente noueuse ou le réseau dit corné (*Horngerüst*), se forme dans l'intérieur du nerf par la dissociation de la myéline sous l'influence des réactifs en deux substances, une substance grasse dissoute par l'éther, une autre substance sur la nature de laquelle nous n'insistons pas et qui prendrait dans l'intérieur du tube nerveux des formes variées. Il semblerait même résulter de nos expériences de digestion que la myéline contiendrait, outre la graisse, deux substances différentes, l'une qui serait digérée par la pancréatine, l'autre qui resterait sous la forme de bâtonnets réfringents.

Ce qui confirme l'opinion que nous venons d'émettre sur la nature du réseau corné, ce sont les expériences faites sur les nerfs dégénérés. Kühne (4, p. 260) dit incidemment à ce propos que le réseau noueux se manifeste encore dans les points où la myéline *commence* à disparaître. Cela est vrai, et la réserve est prudente. Mais, comme Pertik l'a signalé, lorsque la dégénération est bien marquée, il ne se produit plus de réseau corné que dans les points où il y avait encore de la myéline.

dépouillé de ses intestins) à la température de 10° à 12°, pendant 44 heures, et que nous avons ensuite plongé en extension physiologique dans l'alcool absolu pendant 24 heures, la dissociation nous a montré dans les tubes nerveux une substance granuleuse qui se colorait en rose par le picrocarminate et au sein de laquelle se remarquaient çà et là des masses réfringentes, colorées simplement en jaune et affectant quelquefois des formes cristalloïdes.

Sur ce même nerf traité par l'acide osmique, nous avons trouvé dans plusieurs tubes nerveux la myéline disposée en boules ou en chapelet; entre ces boules, la gaine de Schwann était revenue sur elle-même et appliquée directement contre le cylindre-axe.

Nous avons repris ces expériences sur la dégénération chez le lapin.

Quarante-huit heures après la section, nous avons trouvé que les interruptions du réseau noueux n'étaient pas très sensibles. Mais, dans deux autres expériences où nous avons recueilli le segment périphérique du nerf cinq jours et six jours après la section, nous avons pu constater très nettement sur des portions de segments traitées l'une par l'acide osmique, l'autre par l'alcool, l'alcool bouillant et l'éther, que les images étaient absolument concordantes et en conclure que la charpente noueuse ne s'était produite que dans les points où il était resté de la myéline.

Du reste, même sans avoir recours à cette comparaison, on peut se convaincre que chaque fragment de charpente noueuse s'est produit dans un segment de myéline. On voit en effet autour de chacun d'eux une ligne délicate, mais nette qui indique le contour qu'avait le segment de myéline avant d'être dissous par l'alcool et par l'éther. Il est facile de s'expliquer pourquoi le contour persiste malgré la disparition de la myéline. On sait que, dans les nerfs en voie de dégénération, toutes les parties des tubes nerveux dont la myéline a disparu sont remplies par du protoplasma. C'est ce protoplasma, fixé par l'action de l'alcool, dont le contour indique la place occupée par le segment de myéline avant le traitement qui l'a transformée en charpente noueuse.

Entre les tronçons de charpente noueuse, on remarque un grand nombre de granulations ayant la même réfrigérence que les travées de cette charpente, mais sans aucune continuité avec elles.

Notons encore que ces travées, moins grosses et plus granuleuses que dans les tubes nerveux normaux, présentent une certaine analogie avec celles du réseau noueux que l'on obtient par les procédés classiques sur des tubes nerveux normaux qui ont séjourné d'abord pendant un certain temps dans l'eau ou dans l'alcool au tiers.

Il semblerait donc que, dans la dégénération, avant de disparaître, la myéline subisse une première altération, et l'analogie que nous venons de relever indiquerait que cette

altération est due à l'action des sucs de l'organisme sur la myéline des tubes nerveux séparés de leur centre.

Enfin, une dernière preuve que le réseau noueux se forme aux dépens de la myéline, c'est qu'on peut le produire, comme l'ont fait remarquer déjà Hesse (p. 362) et Pertik (p. 231) sur la myéline sortie des tubes nerveux et qui s'est étalée sur la lame de verre, en la traitant par le procédé classique. Nous avons repris ces expériences et nous avons pu obtenir dans les boules irrégulières de myéline étalées sur une lame de verre un véritable réseau, analogue à celui que figure Pertik.

III

Après avoir étudié la « charpente noueuse » des nerfs périphériques, et nous être convaincus qu'elle était le produit de la dissociation de la myéline, nous avons dû chercher à quels éléments correspondait dans les centres nerveux la névrokératine que Kühne en a extraite :

Nous avons montré au début qu'après la découverte de cette substance, on l'a considérée comme un élément essentiel du tissu interstitiel des centres nerveux que, depuis Virchow, on nomme névroglie, sans être encore bien d'accord sur sa nature et sur sa forme.

Pour vérifier cette opinion, nous avons dû chercher quelle était la substance qui ne se digérait pas dans les centres nerveux, et c'est ainsi que nous avons été amenés à étudier l'action de la pancréatine sur des coupes transversales fines de la moelle épinière fraîche du bœuf obtenues après congélation.

En plaçant ces coupes sur la lame de verre et en les examinant à un grossissement fort (400) diamètres), nous avons observé, soit dans la substance grise, soit dans la substance blanche dans les points où les éléments étaient un peu écartés les uns des autres, les fibrilles bien connues que tous les histologistes regardent comme un élément essentiel de la névroglie, malgré qu'ils ne soient pas d'accord sur leur nature,

puisque les uns les considèrent comme des prolongements cellulaires, les autres comme provenant de la pie-mère, d'autres encore comme des fibrilles de nature spéciale.

Ces fibrilles sont extrêmement fines et ont sur toute leur étendue le même diamètre; elles ne se ramifient pas et ne s'anastomosent pas les unes avec les autres; elles paraissent très longues, car on ne voit généralement pas leurs extrémités qui se perdent entre les autres éléments. Avec un peu d'attention, on y reconnaît des caractères différents de ceux des fibres connectives qui proviennent de la pie-mère et qui sont plus épaisses et plus raides. On les distingue aussi sans peine d'autres fibres cylindriques et souples, mais d'un calibre notablement plus considérable et qui sont des cylindre-axes nus. Enfin, quand on a fait une étude un peu attentive des formations myéliniques, on ne court aucun risque de prendre pour des fibrilles de la névroglie les tubes myéliniques souvent très longs et très minces qui se produisent dans ces préparations.

Nous avons pris une coupe de moelle de bœuf que nous venions de faire[1] et après l'avoir étalée sur une lamelle de verre, nous avons renversé cette lamelle au-dessus d'une cellule de verre contenant quelques gouttes de solution de pancréatine.

Nous avons ensuite placé la préparation dans la platine chauffante à 40° et après avoir fait choix pour l'observer d'un point où les éléments écartés permettaient de voir plusieurs de ces fibrilles tendues librement dans le champ du microscope, nous avons suivi pas à pas l'action du réactif sur ces fibrilles. Nous avons constaté qu'au bout de peu de minutes elles devenaient plus ténues, puis qu'il se produisait sur leur

[1] Si l'on place ces coupes dans l'eau et qu'au bout de 24 heures on y recherche les fibrilles, il est impossible de les découvrir. Il est probable qu'elles se décomposent spontanément en granulations. Golgi (*Rivista clinica*, cité dans Boll, *Arch. f. Psychiatrie*, t. 4, p. 131), a déjà fait remarquer que les prolongements des cellules de Deiters de l'écorce cérébrale, prolongements qui, selon toute vraisemblance, sont proches parents des fibrilles de la névroglie, se décomposent en granulations bientôt après la mort; il pense que c'est à leur décomposition qu'est due la plus grande partie de la substance granuleuse de l'écorce cérébrale.

parcours, de distance en distance, des nodules réfringents, et enfin au bout de vingt minutes les fibrilles avaient disparu, ne laissant à leur place, dans le champ qu'elles avaient occupé, que ces nodules réfringents qu'elles avaient montré sur leur trajet au début de l'action du réactif.

Nous avons répété cette même expérience sur une coupe obtenue par congélation d'une moelle d'enfant qui nous était arrivée dans un état suffisant de conservation.

Le résultat a été absolument le même ; au bout de vingt minutes, les fibrilles de la névroglie ont disparu.

Les fragments de cette moelle, conservés pendant quelques jours dans l'alcool au tiers, nous ont permis d'obtenir par congélation des coupes sur lesquelles les fibrilles de la névroglie étaient parfaitement bien conservées. En les soumettant comme les fibres fraîches à la digestion par la pancréatine neutre dans la platine chauffante et en les observant constamment, nous les avons vues disparaître au bout de sept minutes. Nous avons répété plusieurs fois cette expérience qui nous a toujours donné le même résultat.

Nous avons eu l'occasion de soumettre à l'action de la pancréatine des coupes de la moelle fraîche d'un ataxique provenant du service de M. le Dr Debove.

Dans la partie sclérosée de la moelle, on ne voyait plus, sur des coupes après congélation, qu'un nombre très restreint de tubes nerveux, et les fibrilles de la névroglie s'y montraient très nettement. Elles paraissaient beaucoup plus abondantes que dans la moelle normale et s'entrecroisaient en diverses directions, mais sans s'anastomoser, ni former de réseau.

C'était là un objet heureux pour expérimenter l'action digestive de la pancréatine. En opérant à l'aide de la platine chauffante, nous avons observé que toutes ces fibrilles étaient digérées au bout de quinze à vingt minutes.

Ces diverses expériences, dans lesquelles les fibrilles de la névroglie ont été rapidement digérées, suffisent à montrer que ces fibrilles ne sauraient être constituées par de la névrokératine.

Notons encore que, dans toutes les digestions dont il vient d'être question, nous avons pu constater de la façon la plus

nette que les fragments de la pie-mère et les prolongements qu'elle envoyait dans l'intérieur de la moelle n'étaient absolument pas modifiés.

On peut tirer de ce fait une conclusion qui ne rentre pas absolument dans notre sujet, mais qui est assez importante pour que nous y insistions ici. C'est que les fibrilles de la névroglie se comportent tout autrement vis-à-vis de la pancréatine que le tissu conjonctif de la pie-mère.

Nous ne poursuivrons pas plus loin cette question, qui nous entraînerait dans le problème compliqué de la structure de la névroglie, dans lequel nous ne voulons pas entrer ici, et nous revenons à l'objet spécial de nos recherches, la névrokératine.

Faisons d'abord remarquer que si, dans la moelle fraîche du lapin, on fait une injection interstitielle d'alcool absolu, on peut en dissocier des tubes nerveux qui portent autour de leur cylindre-axe une arborisation irrégulière, signalée déjà par Henle et Merkel (1), et dont l'analogie avec la charpente noueuse des nerfs périphériques frappe dès le premier coup d'œil.

Cette observation porte à penser que la névrokératine des centres nerveux est, comme celle des nerfs périphériques, un produit du dédoublement de la myéline, et l'on est confirmé dans cette opinion lorsque l'on considère la grande quantité de myéline qui se trouve contenue dans le cerveau et la mœlle épinière. En effet, non seulement toute la substance blanche est composée de tubes nerveux à myéline, mais encore la substance grise de la mœlle et l'écorce cérébrale sont constituées en grande partie par des fibres pourvues de la gaine médullaire, ainsi qu'il est facile de s'en assurer sur des coupes faites après l'action de l'acide osmique. Aussi la myéline est-elle le seul élément assez abondant dans le cerveau et dans la mœlle, pour pouvoir fournir un produit qui constitue, comme l'ont dit Ewald et Kühne, 20 p. 100 du résidu sec et dégraissé de ces organes. C'est à cette circonstance que Hoppe-Seyler fait allusion dans le passage que nous avons cité au début de ce travail lorsqu'il dit

que la névrokératine paraît surtout appartenir aux fibres nerveuses à myéline.

IV

Les résultats de nos recherches nous amènent à des conclusions qui ont rapport, les unes à la valeur de la méthode que nous avons étudiée, la digestion de la pancréatine, les autres à l'existence et à la forme de la névrokératine dans les nerfs périphériques et dans les centres nerveux.

1. Le ferment pancréatique a des qualités digestives très variables, suivant l'animal dont on a pris le pancréas (ce qui tient peut-être à l'état de la digestion des animaux au moment où on les sacrifie), suivant la manière dont on le prépare (alcool et éther, ou éther seulement), enfin, suivant l'acide avec lequel on le combine.

Toutes ces conditions, et peut-être d'autres encore, devraient être exactement connues pour que les résultats obtenus par les différents observateurs puissent être comparés.

En second lieu, l'action de la pancréatine varie suivant le traitement préalable que l'on a fait subir aux tissus que l'on soumet à la digestion. C'est ainsi que la fibrine de bœuf se comporte tout à fait différemment suivant qu'elle est soumise à la digestion à l'état frais ou après avoir été portée à l'ébullition, ou encore après avoir été traitée par l'alcool ou par l'alcool et l'éther ou par un acide. C'est ainsi encore que la gaine de Schwann de la grenouille qui n'est pas digérée à l'état frais, se digère facilement après l'action de l'alcool.

Enfin, lorsque toutes ces conditions sont bien déterminées, lorsque l'on opère avec la même pancréatine sur les tissus homologues traités de la même façon, ces tissus se comportent de manière très différente suivant les animaux dont ils proviennent. C'est ainsi que la membrane de Schwann et le cylindre-axe de la grenouille, après traitement par l'alcool, sont digérés par la pancréatine, tandis que dans les mêmes conditions, le cylindre-axe et la gaine de Schwann du lapin ne se digèrent pas plus qu'à l'état frais.

Nous pouvons appuyer cette conclusion sur une série

d'exemples tirés d'autres tissus que nous avons également soumis à l'action digestive de la pancréatine pour mieux étudier cette action.

C'est ainsi que la cornée de la raie (coupe après dessiccation) se digère dans la pancréatine ; dans la cornée de la grenouille soumise au même traitement les lames se dissocient, les petits faisceaux apparaissent, les cellules sont digérées et les noyaux eux-mêmes ne sont plus représentés que par des groupes de granulations réfringentes[1].

La cornée du bœuf, au contraire, sur laquelle nous avons expérimenté dans les mêmes conditions que sur celle de la raie, ne se digère pas.

La capsule du cristallin du bœuf ne se digère pas; d'après Ewald et Kühne, au contraire (**8**, p. 454), la capsule du cristallin (ils ne disent pas de quel animal) serait digérée.

Enfin, d'après Ewald et Kühne (*ibid.*), le sarcolemme se digérerait, tandis qu'au contraire, d'après Froriep, il ne se digérerait pas. En expérimentant sur le lapin, nous avons constaté que le contenu du faisceau primitif, après avoir peu à peu perdu son aspect strié, finissait par se digérer, mais que le sarcolemme n'était pas dissous par le ferment pancréatique. Ce résultat, conforme à celui que Froriep a obtenu, ne nous a pas amenés du reste à adopter les conclusions qu'il en a tirées au point de vue de l'histogenèse, pas plus que nous ne voulons entrer à ce propos dans des considérations sur la nature intime des tissus.

Le seul fait qui semble se dégager de ces résultats divers, c'est que les tissus homologues des différents vertébrés peuvent être de nature chimique fort diverse[2] et qu'il faut se

[1] L'image que l'on obtient alors est très analogue à celle que M. Ranvier a figurée dans ses *Leçons sur la cornée* (p. 241, fig. 27) et qui représente les résultats de l'autodigestion des cellules après qu'elles ont été traitées par un courant d'induction.

[2] M. Ranvier a montré (*Traité technique d'histologie*, p. 505) que, si l'on plonge pendant un quart d'heure à vingt minutes une grenouille vivante dans de l'eau à 55°, tout son tissu conjonctif devient gélatineux, de telle façon que, par exemple, les faisceaux primitifs des muscles s'isolent facilement. Si l'on repète cette expérience chez le lapin, on remarque que son tissu conjontif n'est pas ramolli. Nous rappelons ce fait, parce qu'il vient à l'appui de nos



garder de généraliser trop rapidement des observations de détail.

2. Nos études sur la « charpente noueuse » des nerfs périphériques nous ont montré qu'elle avait, suivant les réactifs employés pour la produire, les formes les plus diverses, qu'elle ne pouvait plus être manifestée après l'action de l'eau ou après la digestion par la pancréatine, et nous ont amenés à conclure qu'elle n'est pas préformée dans le nerf.

D'autres expériences nous ont montré que, dans les nerfs dégénérés, cette charpente ne pouvait être manifestée que dans les portions des tubes nerveux où il était resté de la myéline ;

Que, dans la myéline sortie des tubes nerveux et répandue sur une lame de verre, on pouvait déterminer par l'action de l'alcool et de l'éther un réseau analogue ;

Enfin que, partout où la myéline prend ces formes variées et bizarres que l'on désigne sous le nom de formations myéliniques, il est possible de reconnaître, après l'action de l'alcool, des bâtonnets réfringents d'une substance semblable à celle des travées du réseau noueux, ce qui nous a amenés à conclure que la charpente noueuse des tubes nerveux était due à la dissociation de la myéline, dont la graisse seule était dissoute par l'alcool et par l'éther, tandis qu'une ou peut-être deux autres parties constituantes non dissoutes formaient dans certaines conditions un réseau serré, dans d'autres une charpente plus ou moins complète, dans d'autres enfin, se montraient sous la forme de bâtonnets isolés.

3. Appliquée au tissu des centres nerveux, la méthode de la digestion nous a révélé que les fibrilles de la névroglie se digèrent rapidement par la pancréatine neutre de porc, tandis que la pie-mère et ses ramifications restent intactes, même après une digestion prolongée dans le même réactif.

Les autres expériences que nous avons relatées nous ont montré que le réseau noueux des centres nerveux se produit également aux dépens de la myéline. Comparées avec

observations sur les différences histochimiques des tissus homologues chez les différents animaux.

les précédentes, elles nous ont amenés à conclure que la névrokératine n'est, ni la névroglie, ni une partie de la névroglie, et que, dans les centres nerveux comme dans les nerfs périphériques, elle n'est pas autre chose qu'un produit de dédoublement de la myéline.

BIBLIOGRAPHIE.

1 *Henle et Merkel*, Ueber die sogenannte Bindesubstanz der Centralorgane des Nervensystems, *Zeitschr. f. rat. Med.*, 3e série t. 34, p. 49.

2 *Boll*, Die Histologie und Histogenese der nervös Centralorgane, *Arch. f. Psychiatrie*, 1873, t. IV.

3 *Ewald* et *Kühne*, Die Verdaung als histologische Methode. Verhandl. des natur-histor. medicinischen Vereins zur Heidelberg, 1877, p. 451.

4 *Ewald* et *Kühne*, Ueber einen neuen Bestandtheil des Nervensystems, *ibid*, p. 457.

5 *Kuhne*, Kurze Anleitung zur Verwendung der Verdauung in der Gewebsanalyse. *loc. cit.* t. I, 2e cahier.

6 *Froriep*, Ueber das Sarcolemm und die Muskelkerne *Arch. f. Anat. physiologie* (*Anat.*), 1878, p. 416.

7 *Hesse*, zur Kenntniss der periphérischen markhaltigen Nervenfaser. *Arch. f. Anat. u. physiol.* (*Anat.*), 1879, p. 341.

8 *Tizzoni*, Sulla patologia del tessuto nervoso. *Archivio per le scienze mediche*, 1879, p. 1.

9 *Golgi*, Sulla struttura delle fibre nervose midollate periferiche e centrali. *Archivio per le scienze mediche*, 1881, p. 221.

10 *Pertik*, Untersuchungen über Nervenfasern. *Arch. f. mikr. Anat.*, t. 19 (1881) p. 183.

11 *Schwalbe*, Lehrbuch der Neurologie. 2e édit. 1881.

12 *Hoppe-Seyler*, Physiologische Chemie, 1881.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE.

Fig. 1. — Tube nerveux du sciatique de la grenouille (R. temporaria (frais non tendu) traité par la pancratine du porc neutralisée pendant 2 heures et fixé on suite par l'acide osmique.

Fig. 2. — Tube nerveux du sciatique de la grenouille traité à l'état frais et *en extension physiologique*, par la pancréatine et fixé ensuite par l'acide osmique.

Fig. 3. — Tube nerveux de la grenouille, traité par l'alcool absolu pendant 24 heures, par l'alcool bouillant pendant 2 heures et par l'éther pendant 24 heures et coloré par l'hématoxyline (réseau noueux).

Fig. 4. — Tube nerveux du sciatique du lapin, traité par l'alcool absolu

pendant 24 heures, par l'alcool bouillant pendant 2 heures et par l'éther pendant 24 heures. Coloration par l'hématoxyline.

FIG. 5. — Tube nerveux du sciatique du lapin, plongé en extension dans l'éther pendant 8 jours, et dissocié dans l'eau.

FIG. 6. — Tube nerveux du sciatique du lapin, traité par l'éther pendant 8 jours, par l'alcool absolu pendant 24 heures, par l'alcool bouillant pendant 3 heures.

FIG. 7. — Tube nerveux du sciatique du lapin, traité par l'alcool absolu pendant 24 heures, puis dissocié et soumis dans la platine chauffante à la digestion par la pancréatine du porc avec ses acides naturels pendant 26 heures.

FIG. 8. — Tube nerveux du sciatique de la grenouille, traité par l'alcool absolu pendant 24 heures, soumis à la digestion par le pancréatine du porc neutralisée, fixé par le chlorure d'or et coloré par le picrocarminate.

FIG. 9. — Tubes nerveux du sciatique de la grenouille, dissocié après traitement du nerf par l'éther pendant 48 heures.

FIG. 10. — Tube nerveux des cordons antérieurs de la mœlle épinière du bœuf après macération des fragments de la mœlle dans l'alcool absolu.

II

LES MICROZYMAS ET LES ZYMASES,

par M. A. **BÉCHAMP**, ancien professeur de chimie à la Faculté de médecine de Montpellier, membre correspondant de l'Académie de médecine.

Les microzymas ! Le mot est aussi nouveau dans la science que la signification physiologique des productions organisées qu'il désigne.

Je dis les *microzymas* comme on dit *les ferments ;* mais, d'un point de vue plus élevé, on peut considérer les microzymas comme les producteurs des ferments en général, de ceux qui sont organisés et, par suite insolubles (car organisation et solubilité sont notions contradictoires, puisqu'on ne peut pas dire que ce qui est organisé est quelque chose de soluble, pas plus qu'on ne dit qu'il est volatil), aussi bien que de ceux qui sont solubles.

Les ferments organisés sont communément rapportés à deux types : le type *levure de bière* et le type *bactérie* ou *vibrion.*

Il y en a un troisième : le type *microzyma* auquel se rattachent des formes intermédiaires entre lui et la bactérie.

On ne discute plus sur l'organisation de la levure de bière et sur sa nature d'être vivant. Mais il faut se souvenir que, malgré les démonstrations de Cagniard-Latour et de Turpin ou de Schwann, Liebig l'a constamment niée jusque vers la fin de sa vie et que Berzélius est mort sans y croire expressément.

Les négations de Liebig et de Berzélius ont été la cause pour laquelle on a contesté le rôle des infusoires, vibrions et

bactéries, dans les fermentations lactique et butyrique, etc. Ch. Gerhardt est mort, en 1856, en fidèle disciple de Liebig. Aujourd'hui tout le monde admet, d'accord avec les naturalistes, que ces vibrions et bactéries sont non seulement organisés et vivants, mais les agents producteurs de ces fermentations.

Mais il y a encore des chimistes, et même des physiologistes, qui contestent le fait de l'organisation et de la vitalité des microzymas. Il est vrai, d'autre part, que certains chimistes, que je ne veux pas nommer, tout en niant leur organisation sous le nom de microzyma, l'admettent parfaitement sous d'autres noms. J'y reviendrai plus loin.

Pour ce qui est des ferments solubles, dont les types les plus connus sont la *diastase*, la *pepsine*, la *pancréatine*, et dont on parle encore trop souvent dans le même sens que des ferments organisés, je les ai depuis longtemps désignés par une expression générique destinée à éviter toute confusion. J'ai formé pour eux et, pour ceux que j'ai découverts le mot de *zymase*, dont la racine rappelle qu'ils sont produits par les ferments organisés; et la terminaison qu'ils sont solubles comme la diastase. On a ainsi une nomenclature précise qui désigne sans ambiguïté ce dont on veut parler. Diastase devient *hordéozymase;* pepsine devient *gastérozymase;* pancréatine devient *pancréazymase;* diastase salivaire devient *sialozymase;* synaptase devient l'*amygdalozymase;* on a de même la *néphrozymase; l'anthozymase.* Au lieu de désigner, comme M. Pasteur ou M. Berthelot, le ferment soluble de la levure de bière par l'expression de *ferment inversif*, je l'appelle *zythozymase,* etc. A ce propos, il faut faire remarquer que cette nomenclature ne préjuge rien sur la nature de la fonction ou des fonctions d'un ferment soluble; par exemple, l'expression de *ferment inversif* ne se rapporte qu'à la propriété de cette zymase d'intervertir le sucre de canne; or, elle peut agir sur l'empois de fécule pour le fluidifier et transformer la matière amylacée insoluble en fécule soluble; la pepsine fluidifie l'empois de la même manière dans un milieu non acide; l'amygdalozymase dédouble l'amygdaline et agit sur l'empois; l'anthozymase agit à

fois sur le sucre de canne pour l'intervertir et sur l'empois pour le saccharifier, mais avec moins d'intensité que la diastase, etc.

Et pour rendre claire l'idée qui est au fond de ces distinctions, je dirai que les ferments organisés, chacun selon son espèce, produisent leurs zymases, de la même manière que le foie produit la bile; c'est-à-dire par un acte de nutrition dont la désassimilation n'est qu'une phase. Et en ceci, je ne distingue pas un microzyma d'une cellule organisée quelconque. Au contraire, il deviendra possible, par la suite, de démontrer que, dans une cellule, comme la levure de bière, ou dans des cellules telles que celles des glandes pancréatiques ou gastriques, ce sont des microzymas qui sont la cause directe de l'activité productrice des zymases, parce qu'ils sont ce qu'il y a de vivant, au sens chimique, dans ces cellules et dans tous les tissus des organismes les plus complexes. J'ai dit : vivant au sens chimique, afin de rester dans le même ordre d'idées; mais j'aurais pu dire aussi au sens physiologique et histogénique; ce que j'espère arriver à faire admettre après la démonstration de quelques propositions préliminaires.

Ce n'est point par esprit de système que j'en suis venu à formuler une telle généralisation. J'ose affirmer que ce sont là les conséquences de longues et patientes recherches, dans lesquelles la méthode expérimentale a sans cesse été prise pour guide. On a dit, encore tout récemment, que les microzymas étaient le fruit de mon imagination et d'un système. Et ce sont des systématiques qui m'accusent ainsi! Non, ce n'est pas vrai. En disciple fervent de Lavoisier, je n'ai jamais cessé d'appliquer le précepte de ce grand homme que voici : « Le seul moyen de prévenir ces écarts (de l'imagination) consiste à supprimer ou au moins à simplifier autant qu'il est possible le *raisonnement qui est de nous* et qui seul peut nous égarer; à le mettre continuellement à l'épreuve de l'expérience; à ne conserver que les faits qui ne sont que des données de la nature, et qui ne peuvent nous tromper; à ne chercher la vérité que dans l'enchaînement naturel des expériences et des observations, de la même manière que les

mathématiciens parviennent à la solution d'un problème par le simple arrangement des données et en réduisant le raisonnement à des opérations si simples, à des jugements si courts qu'ils ne perdent jamais de vue l'évidence qui leur sert de guide. » C'est en appliquant ce précepte avec rigueur que je suis arrivé à distinguer les microzymas comme une classe nouvelle de productions organisées et que je ne m'en suis pas laissé imposer par des apparences. J'espère qu'il me sera donné de développer un jour, dans ces *Archives*, dont l'hospitalité m'a été si généreusement accordée, les conséquences prochaines comme les plus éloignées de leur découverte.

Comment les microzymas ont été découverts. C'est en poursuivant la solution d'un problème de chimie que, pour la première fois, j'ai aperçu les microzymas.

On sait que le sucre de canne, en dissolution dans l'eau, sous l'influence des acides puissants employés en petite quantité, lentement à froid, presque instantanément à l'ébullition, s'intervertit, c'est-à-dire que la solution de dextrogyre qu'elle était à 15° c., devient lévogyre à la même température ; avant l'interversion, elle ne réduisait pas le réactif cupro-potassique, elle le réduit après parce que le sucre de canne, en fixant de l'eau, par une réaction chimique profonde, a été transformé dans les deux glucoses, de pouvoirs rotatoires inégaux et de sens contraires, qui composent le sucre interverti.

Or, on avait prétendu qu'une solution de sucre de canne pur, dans l'eau pure, à froid, s'intervertissait avec le temps ; c'est-à-dire qu'une réaction aussi profonde que celle que je viens de rappeler pouvait s'accomplir sans aucune cause provocatrice quelconque !

Il est inutile de redire ici dans quelles circonstances j'ai été amené, par des recherches de chimie pure d'un tout autre ordre, à m'occuper d'un sujet qui touche de si près à la physiologie. Mais il est nécessaire de rapporter avec un peu de détail l'observation qui a été le point de départ des études successives que j'ai publiées sur les microzymas de diverses origines.

C'était en 1854, à Strasbourg, dans le laboratoire de l'École supérieure de pharmacie. Je voulus répéter l'expérience par laquelle on croyait démontrer l'interversion spontanée du sucre de canne.

Une solution de ce sucre très pur, dans l'eau distillée, a été abandonnée à elle-même dans un flacon bouché à l'émeri. En même temps, des solutions au même titre de sucre de canne additionnées, l'une de chlorure de zinc fondu, les autres de chlorure de calcium ont été placées dans les mêmes conditions. Au moment où elles venaient d'être faites et filtrées, on a déterminé la rotation que ces solutions imprimaient au plan de polarisation dans un tube de 200^{mm}. Pour connaître l'altération subie par le sucre de canne, j'ai déterminé à diverses époques les déviations que les mêmes solutions faisaient subir au plan de polarisation dans un tube de même longueur. L'expérience a duré du 16 mai 1854 au 3 février 1855. Les résultats sont consignés dans le tableau suivant :

16^{gr},365 de sucre de canne dans 100^{cc} de solution.	DÉVIATION 16 mai 1854.	DÉVIATION 17 mai 1854.	DÉVIATION 20 mai 1854.	DÉVIATION 15 juin 1854.	DÉVIATION 20 août 1854.	DÉVIATION 3 février 1855.
Eau distillée.......	+ 23°,88	+ 23°,47	+ 22°,85	+ 22°,39[4]	+ 17°,28	+ 7°,8
ClZn[1]............	+ 22°,32	+ 22°,2	+ 22°,10	+ 22°,14	+ 22°,27	+ 22°,28
ClCa[2]............	+ 22°,31	+ 22°,13	+ 22°,17	+ 22°,25	+ 22°,22	+ 22°,29
ClCa[3]............	+ 22°,34	+ 22°,15	+ 22°,10	+ 22°,08	+ 22°,14	+ 22°,28

[1] Solution de chlorure de zinc fondu au 1/4.
[2] Solution de chlorure de calcium équivalente au poids du chlorure de zinc.
[3] Solution de chlorure de calcium au quart.
[4] Des moisissures apparaissent; elles n'augmentent pas sensiblement.

La solution dans l'eau distillée varie, puisque la déviation du plan de polarisation va en diminuant de telle sorte que, dans l'espace de 9 mois environ, elle a passé de 23°,88 à 7°,8. En publiant ces résultats, j'ai conclu que, vraiment, l'eau froide, avec le temps, était capable d'intervertir le sucre de canne, puisque la rotation diminuait insensiblement pour aller vers zéro et pouvait passer à gauche. Mais pourquoi le chlorure de calcium et surtout le chlorure de zinc, qui est un sel

à réaction acide, empêchent-ils cette interversion, c'est-à-dire l'eau de se combiner avec le sucre de canne?

Parmi les observations de cette longue expérience, il y en a une que je dois faire ressortir. Dans la solution sucrée faite avec l'eau pure, il y a des moisissures; il n'y en a point dans les trois autres. De cette simple remarque à la question : « Les moisissures seraient-elles la cause de l'interversion? » il n'y avait pas loin; ce fut un trait de lumière, et c'est par là qu'une recherche de chimie pure est devenue le point de départ d'une étude de physiologie que, au milieu d'autres travaux, je poursuis sans relâche depuis lors.

Et, pour comprendre mon insistance, il ne faut pas oublier qu'en 1855 c'était une grande nouveauté que cette simple question : « Les moisissures sont-elles douées d'activité chimique? » En effet, la théorie de la fermentation de Cagniard-Latour était repoussée par la généralité des chimistes et des physiologistes. Bien plus tard, en 1860, M. Pasteur niait qu'il y eût, dans la levure de bière même, un pouvoir quelconque d'intervertir le sucre de canne.

Mais à cette question en succéda aussitôt une autre, que voici : « Quelle est l'origine des moisissures qui apparaissent dans l'eau sucrée? »

Pour y répondre, après divers essais plus ou moins probants, j'ai institué des expériences qui ont été poursuivies sans interruption et variées, depuis le mois de juin 1856 jusque vers la fin du mois de décembre 1857, époque où elles ont été communiquées à l'Académie des sciences [1].

Ces nouvelles expériences ont été entreprises avec la préoccupation que les moisissures des solutions sucrées faites avec l'eau pure avaient pour origine les germes de l'air. Or, en préparant ces solutions de façon à éloigner ou à annihiler l'influence de ces germes, le sucre de canne restait inaltéré, ne s'intervertissait pas [2], toutes les fois qu'une moisissure ou

[1] Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, janvier 1858.

[2] *Voir* pour les détails : *Annales de chimie et de physique* (3), t. LIV, p. 28; 1858), le mémoire intitulé : *De l'influence que l'eau pure ou chargée de divers sels, exerce à froid sur le sucre de canne.*

quelque autre forme organisée n'apparaissait pas, ou enfin qu'un agent chimique de fonction plus ou moins analogue à celle des acides n'intervenait pas.

Il est superflu d'exposer ces expériences en détail; mais il est indispensable de faire connaître la première tentative qui ait été faite de changer la méthode des antihétérogénistes, parce que son application a permis non seulement de découvrir la véritable nature des germes de l'air qui sont des microzymas; mais de démontrer que certaines granulations moléculaires des auteurs sont pareillement des microzymas; et aussi parce que cette nouvelle méthode appliquée à la chirurgie a été le point de départ des pansements antiseptiques de M. Lister.

On sait que la méthode des antihétérogénistes consiste : à tuer les germes par l'application de la chaleur aux infusion que l'on veut empêcher de produire des infusoires (Spallanzani); à ne laisser rentrer l'air, au contact des infusions bouillies, qu'après qu'il a traversé des tubes portés à une température plus ou moins élevée (Schwann, Helmholtz, Pasteur), ou de l'acide sulfurique, de la potasse caustique (Schultze), ou après qu'il a filtré sur une colonne de coton (Schrœder et Dusch).

La nouvelle méthode consiste à introduire dans les solutions exactement filtrées, bouillies ou non (il y a des solutions, celle de l'albumine par exemple que l'on ne peut pas faire bouillir), et encore filtrées, de la créosote ou de l'acide phénique à dose non coagulante : une, deux ou trois gouttes de ces agents par 100 centimètres cubes de liqueur.

Eh bien, l'eau sucrée, ainsi additionnée de créosote ou de phénol, au contact d'un volume limité d'air qui n'a été soumis à aucun traitement, ne laisse plus apparaître de moisissures, ni de productions organisées d'aucune sorte et ne s'intervertit pas, ne s'altère pas. Dans ces conditions, j'ai conservé l'eau sucrée avec son pouvoir rotatoire invariable pendant plus de dix ans, c'est-à-dire indéfiniment.

Il se trouva donc que la créosote agissait comme le chlorure de zinc et le chlorure de calcium pour empêcher la naissance des moisissures et l'interversion du sucre de canne.

Il y a des sels qui sont doués des mêmes propriétés que les deux précédents. Mais en introduisant dans mes solutions sucrées certains sels neutres, je favorisais au contraire la naissance et la multiplication des moisissures et, par suite, l'interversion. Ces dernières expériences ont été comme le point de départ des recherches de M. Raulin sur la culture de l'*aspergillus* ou du *penicillum*.

L'interversion du sucre de canne en solution aqueuse est donc corrélative du développement des moisissures. Celles-ci sont, dans les diverses expériences, de diverse nature. Dans quelques cas, dans l'eau sucrée sans addition, ce que je nommais moisissure était représenté par de *petits corps* que je ne savais pas autrement désigner ; c'étaient des granulations moléculaires que, plus tard, j'ai appelées *microzymas*, ne pouvant les comparer à rien de connu. La matière qui se développe dans l'eau sucrée, disais-je, se présente tantôt sous *la forme de petits corps isolés*, tantôt sous la forme de volumineuses membranes incolores qui sortent tout d'une pièce des flacons.

Il importe au développement du sujet que j'expose, de redire en peu de mots les conséquences que je déduisais en 1857 des expériences commencées en 1855. Les voici :

Les moisissures ne se développent pas à l'abri de l'air et, dans ce cas, la dissolution sucrée conserve son pouvoir rotatoire intact.

La liqueur des flacons qui ont été ouverts, qui ont eu *le contact de l'air*, a varié *avec le développement des moisissures*.

Et, comme à l'époque où j'écrivais, la théorie de Liebig, c'est-à-dire la théorie de l'altération des matières albuminoïdes comme cause de fermentation, était très généralement acceptée, je disais : « Mais, dans mes dissolutions il *n'existe pas de substances albuminoïdes ;* elles étaient faites avec du sucre candi pur, lequel, chauffé avec la chaux sodée récente, ne dégageait pas d'ammoniaque. Il paraît donc évident que *des germes apportés par l'air* ont trouvé dans la solution sucrée un milieu favorable à leur développement, et il faut

admettre que le ferment est produit ici par la génération de végétations mycétoïdes.

Le sucre de canne ne s'étant interverti *que consécutivement au développement des moisissures*, il est naturel d'admettre que *la modification se fait par leur intermédiaire*.

Les moisissures agissent à la manière des ferments.

Les moisissures formées, chauffées avec la potasse caustique, *dégagent de l'ammoniaque en abondance,* c'est-à-dire contiennent de la matière albuminoïde.

Les moisissures excitent très rapidement, entre 15 et 30°, *l'interversion du sucre de canne.*

La créosote, à dose non coagulante, *n'empêche pas l'interversion du sucre de canne par les moisissures déjà développées.*

La transformation que subit le sucre de canne en présence des moisissures peut donc être assimilée à celle que la diastase fait éprouver à la fécule.

Le sucre interverti *n'est pas le seul produit qui prenne naissance.* En effet, la liqueur, lorsque la rotation a diminué sensiblement pour aller vers la gauche, est constamment acide. L'acide formé contribue sans doute pour sa part à hâter l'interversion.

Plusieurs sels n'empêchent pas le développement des moisissures, et l'interversion est alors plus rapide que pour les liqueurs sucrées dans l'eau pure, *comme si les germes des végétations élémentaires trouvaient là un terrain mieux préparé* [1].

L'eau froide n'agit sur le sucre de canne (c'est-à-dire ne se combine avec lui pour former du glucose) que lorsque les moisissures sont développées ; la transformation est due *à une véritable fermentation* et à la formation d'un acide, *consécutivement à la naissance du ferment.*

La créosote, *qui empêche l'évolution des germes de l'air*

[1] Plus tard, dans une discussion, Payen me fit remarquer qu'il ne comprenait pas que les moisissures pussent se développer dans l'eau sucrée pure, puisque, à tout organisme, les matières minérales sont nécessaires. J'ai répondu qu'elles les empruntaient au verre, lequel, comme on le sait depuis Lavoisier, était attaqué par l'eau.

et la naissance des moisissures, même au contact de l'air, empêche corrélativement l'interversion et les autres transformations du sucre de canne dans l'eau pure.

Les expériences que je viens de résumer, je les ai données comme contraires à la doctrine des générations spontanées, et il m'est doux de rappeler ici que M. Brown-Séquard, en les signalant alors, leur attribua la même signification. Pour en bien comprendre la portée, il faut se souvenir qu'en 1856, et même beaucoup plus tard, les naturalistes, les physiologistes et même les chimistes, tout en se préoccupant de l'origine des infusoires, ne leur accordaient aucune attention sous le rapport des actions chimiques qu'ils exercent. On connaissait leur présence dans les infusions ou dans les milieux en fermentation, mais on leur attribuait si peu le rôle prépondérant dans l'accomplissement du phénomène de l'altération constatée, que les spontéparistes tout comme les chimistes, à l'exemple de Ch. Gerhardt, admettaient que la fermentation était une condition de la naissance des animalcules, celle-là précédant la naissance de ceux-ci ; c'était là comme une application de l'adage des anciens :

Corruptio unius, generatio alterius.

Et il n'est pas superflu de faire observer que les conséquences que je viens de reproduire, comme découlant de mes recherches, sont antérieures à l'époque où M. Pouchet souleva de nouveau les vives discussions relatives à la doctrine des générations spontanées. Naturellement, j'intervins dans le débat, en appliquant ma méthode. Ce me fut une occasion de montrer son excellence et son étendue.

Je fis voir que les solutions ou les infusions des substances les plus altérables et les plus complexes :

Infusion de levure faite à froid ou à 40° ;
Bouillon de levure, concentré ou étendu ;
Bouillon de levure sucré ;
Solution de zythozymase;
Solution de diastase et de sucre ;
Solution de gélatine ;

Solutions de sucre et de gélatine ;
Solutions d'albumine ;
Solutions d'acide tannique ;
Infusions végétales et animales diverses ;

Créosotées ou phéniquées à dose non coagulante (1 à 3 gouttes par 100^{cc}) bien filtrées et conservées dans des vases propres, simplement fermés par du papier, se conservaient inaltérées et sans qu'apparussent des infusoires ou des moisissures. La diastase ou la zythozymase conservaient toute leur activité transformatrice, l'une sur la fécule hydratée, l'autre sur le sucre de canne.

Les mêmes solutions, employées comme témoin, faites au même moment, non créosotées ou phéniquées, laissaient rapidement apparaître des infusoires ou des moisissures et s'altéraient plus ou moins profondément. Je rapporte ici deux de ces expériences, parce que l'altération provoquée est mesurable et qu'il en ressort des conséquences importantes.

A. Dans 200 grammes de bouillon de levûre fait à l'ébullition (100 grammes de levûre pour 1,000 grammes d'eau), on dissout 40 grammes de sucre de canne pur ; on en fait deux parts égales : dans l'une, on ajoute 2 gouttes de créosote. Les deux solutions, après une filtration soignée, sont parfaitement limpides et assez peu colorées pour pouvoir en prendre la rotation au saccharimètre. Elles ne réduisent pas le réactif cupropotassique, et leur déviation polarimétrique est, dans un tube de 200 millimètres :

$$\alpha j = + 29°,3.$$

α. *Liqueur créosotée.* — Pendant deux mois, elle conserve sa limpidité ; ne réduit pas le réactif cupropotassique et dévie de la même quantité à droite le plan de polarisation.

β. *Liqueur non créosotée témoin.* — Trois jours après, elle louchit, mais ne réduit pas encore le réactif cupropotassique ; le quatrième jour, le microscope révèle des corpuscules organisés, le réactif cupropotassique est réduit, il y a indices de fermentation et la déviation du plan de polarisation vers la gauche indique une rapide interversion.

B. Dans une autre solution de diastase très active (liquéfiant et saccharifiant instantanément l'empois de fécule), on dissout une certaine quantité de sucre de canne pur. La déviation du plan de polarisation, dans un tube de 200 millimètres, se trouvait aussi de :

$$\alpha_j = +29^\circ,3.$$

De la solution, on fait trois parts dont l'une a été créosotée comme à l'ordinaire.

α. *Solution non créosotée.* — Ella a été maintenue pendant trois jours, en vase clos, dans une étuve chauffée à 40°-60°. La rotation n'a pas varié : la diastase est donc sans action sur le sucre de canne ;

β. *Solution non créosotée.* — La seconde partie de la solution non créosotée à l'air, température ordinaire. Elle perd bientôt sa limpidité; elle se trouble de plus en plus et de très petits globules sphériques, isolés ou concatennés, d'autres un peu allongés et granuleux, apparaissent.

Dans l'espace de 20 jours le plan de polarisation était :

$$\alpha_j = -9^\circ,6.$$

La liqueur était devenue très acide.

γ. *Solution créosotée.* — Elle reste incolore et limpide, et après un mois elle est encore neutre, ayant conservé son pouvoir rotatoire.

Voici les conséquences de ces deux expériences. La créosote a non seulement empêché l'apparition des infusoires, mais l'altération et du sucre et de la diastase, ou des matériaux du bouillon de levure. Avant mes études, ne tenant pas compte de la présence des infusoires, on aurait conclu, comme Liebig, qu'à la longue la diastase ou les matériaux du bouillon de levure s'altéraient et devenaient capables d'intervertir le sucre de canne et de le faire fermenter. La conclusion que j'en ai tiré et dont j'ai démontré ailleurs la justesse, c'est que les productions organisées, nées dans les infusions, se nourrissant des matériaux de ces infusions, produisaient et sécrétaient la zymase intervertissante, tandis que, par un tra-

vail intérieur d'assimilation, elles faisaient fermenter d'une certaine manière (alcooliquement, acétiquement ou lactiquement, etc.), le glucose produit.

Mais j'insisterai dans un prochain Mémoire sur cette face de ces études. Pour le moment, je veux seulement faire ressortir la valeur de la nouvelle méthode d'observation.

On sait que les spontéparistes, depuis Needham, admettent une *faculté génésique, une force végétative* dans la matière des infusions, en vertu de laquelle elles produisent spontanément des infusoires divers ou des moisissures.

J'ai répondu, depuis longtemps, qu'il est impossible d'admettre une semblable faculté ou force dans une dissolution aqueuse de sucre de canne. Et comme non seulement le sucre de canne en solution peut laisser apparaître des moisissures, mais une solution de tannin, d'acétate de soude, d'oxalate d'ammoniaque, de sulfate de magnésie ou d'alumine, d'alun ou même d'acide arsénieux, on voit qu'il n'y a pas d'autre explication que celle de Spallazani, les germes de l'air. J'ai vu l'eau distillée, contenue dans un vase de verre, laisser apparaître des moisissures. Évidemment, l'eau distillée n'est pas organisable. J'ai laissé pendant quatre ans s'accumuler les moisissures dans deux ou trois litres d'eau distillée contenue dans une grande fiole de verre simplement fermée par un papier. J'ai distillé cette eau et y ai trouvé de l'alcool, de l'acide acétique et des produits solubles, organiques, non autrement examinés. Puisqu'on ne peut pas dire que l'eau distillée fermente, j'ai conclu que l'alcool, l'acide acétique, etc., étaient produits par les moisissures dans leur tissu. C'est là une conséquence de ma théorie physiologique de la fermentation alcoolique, suivant laquelle la levûre forme l'alcool en elle, comme le foie forme le sucre, la bile, etc., ou l'organisme animal, l'urée.

On sait aussi que les hétérogénistes reprochent à ceux qui font bouillir les infusions et calcinent l'air pour tuer les germes, de détruire les facultés génésiques de la matière organique de ces infusions et d'altérer en quelque chose les propriétés de l'air. Malgré les observations relatives à l'eau sucrée et aux dissolutions de substances purement minérales qui

laissent apparaître des moisissures et que la créosote ou l'acide phénique empêchent de moisir, on n'a pas manqué d'adresser à la nouvelle méthode le même reproche. Pouchet, avec sa verve bien connue, soutenait que je tuais les facultés génésiques des infusions et les organismes avant qu'ils ne naquissent. J'eus beau répondre que le reproche n'était pas fondé, puisque les moisissures nées dans l'eau sucrée, isolées et lavées, mises dans de nouvelle eau sucrée préalablement créosotée, n'en opéraient pas moins l'interversion et la fermentation : rien n'y fit.

Il fallut donc démontrer directement que les germes de l'air, malgré la présence de la créosote ou de l'acide phénique à dose non coagulante, pouvaient, sans production de moisissures, opérer l'interversion du sucre de canne.

J'ai dit plus haut que la créosote empêche l'interversion d'une solution de sucre de canne et la naissance des moisissures, lorsque la quantité d'air est limitée. Il en est autrement lorsque la même solution est traversée pendant longtemps par un courant d'air continu. Voici l'expérience : elle permet de reconnaître quelle est la nature essentielle des corpuscules organisés de l'atmosphère. A l'aide d'une disposition et de précautions particulières, j'ai fait passer par aspiration un courant d'air pris dans un jardin, loin de la rue, dans une solution à 20 0/0 de sucre candi pur et assez fortement créosotée (4 à 5 gouttes pour 100^{cc}). L'air ayant passé pendant 48 heures dans la solution, celle-ci était troublée par quelque chose de très fin restant longtemps en suspension. L'examen microscopique le plus attentif, à l'aide de l'objectif à immersion n° 7 de Nachet, ne laissa voir dans la préparation, que des corpuscules de l'ordre des granulations moléculaires, apparaissant comme de petites sphères de $0^{mm},001$ à $0^{mm},0005$. A peine voyait-on par-ci par-là quelque chose pouvant être pris pour une spore et quelques débris informes. Le courant d'air ayant encore été continué pendant quelques jours, un nouvel examen fit voir un plus grand nombre de ces corpuscules ; et en examinant la préparation quelques jours plus tard, les mêmes corpuscules apparurent sous la forme de très petites bactéries ou sous celle de productions affectant l'appa-

rence d'articles en forme de 8 de chiffre. En même temps, le sucre s'intervertissait peu à peu, mais les moisissures n'apparaissaient pas.

L'objection de M. Pouchet tombait ainsi complètement, je ne tuais ni la faculté génésique de la solution sucrée, ni les germes que l'air apportait dans ma liqueur, puisque le sucre s'y intervertissait.

Cette expérience est fondamentale ; il faut l'interpréter en la rapprochant de celle qui m'a fait découvrir *les petits corps isolés* de mes premières observations.

Lorsque la quantité d'air en contact est limitée, le nombre des granulations l'est également et leur activité chimique proportionnelle à leur nombre : elle peut être si petite que les moyens de dosage sont incapables de la déterminer, la quantité de sucre transformé étant de l'ordre non mesurable ; en outre, la présence de la créosote empêchant le développement des moisissures (c'est un fait), la masse transformée n'augmente pas. Mais lorsque le volume de l'air qui traverse la solution est très considérable, le nombre des granulations étant énorme, le sucre subit leur influence, il s'intervertit et le changement de milieu qui en est la conséquence amène les transformations morphologiques (formes en 8 de chiffre, bactéries grêles) que j'ai signalées ; la créosote empêchant toujours la naissance des moisissures.

La créosote ou l'acide phénique, à dose non coagulante, ne tuent donc pas les granulations chimiquement actives que l'air contient, mais ils empêchent le développement des moisissures.

Les corpuscules organisés de l'atmosphère sont donc essentiellement de la même apparence que ce que les histologistes ont appelé les granulations moléculaires ; nous verrons plus loin à quelle occasion je les ai nommées d'un nom, *microzyma*, qui signifie qu'ils sont les plus petits des ferments [1].

Résumons cette partie de mon travail :

[1] *Voir* en Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, t. LXXIV, p. 629 et t. LXXV, p. 1285 la Note intitulée : *Sur la nature essentielle des corpuscules organisés de l'atmosphère et sur la part qui leur revient dans les phénomènes de fermentation*, 1872.



1° La créosote ou l'acide phénique, empêche, *quand le volume d'air en contact est limité, la naissance des infusoires dans les solutions les plus diverses*, et par suite, toute transformation chimique des matières dissoutes.

2° Les mêmes agents, dans les mêmes conditions, n'empêchent pas les granulations moléculaires ou *microzymas atmosphériques en masse, ni les moisissures d'intervertir le sucre de canne.*

3° Il n'y a pas de faculté génésique dans la matière chimique, dans un principe immédiat organique considéré en lui-même, ni dans un mélange complexe de principes immédiats divers, organiques et minéraux, tels, par exemple, que le bouillon de levûre sucré ou une solution de blanc d'œuf, etc., ou telle infusion que l'on voudra.

Ces résultats ont conduit à de nouvelles observations. On en comprendra l'importance en lisant la réponse à une lettre que M. Dumas m'avait adressée ; en même temps qu'on y trouvera quelques développements théoriques que je n'ai pas encore donnés.

L'illustre savant, qui avait bien voulu prendre quelque intérêt à mes études, me faisait l'honneur de m'écrire à Montpellier :

« Pourriez-vous me dire ce qu'on pense du choléra dans votre faculté ? Vous êtes assez voisin de Marseille pour savoir à quoi vous en tenir. Ici nous sommes peut-être sous une impression optimiste qui nous sera fâcheuse, non qu'on ne soit prêt à le subir, mais parce qu'on veut encore lui dénier son caractère asiatique et essayer d'y voir une affaire locale.

A cette question s'en rattachent deux autres : à votre avis quelle est la substance la plus propre à tuer les animalcules ou leurs germes ; quelle est la substance la plus propre à tuer les ferments ou végétaux microscopiques ou leurs germes ? »

Le 26 septembre 1865, je répondais à [1] une partie de cette lettre dans les termes suivants :

[1] M. Dumas voulut bien publier cette réponse dans les *Annales de Chimie et de Physique*, 4e série, t. VI, p. 248.



« Si j'en juge par mes expériences, la créosote[1] est l'agent qui s'oppose le mieux au développement des organismes ferments ; sous son influence, à la dose de une à deux gouttes par 100^{cc} le liqueur, j'ai pu conserver intactes, pendant très longtemps, rien n'empèche de dire indéfiniment, les liqueurs les plus altérables : l'eau sucrée pure ou additionnée de sels divers, de gélatine, de bouillon de levûre ; le bouillon de levûre lui-même, des liqueurs albumineuses, dissolutions de zymase, d'anthozymase, l'urine, etc.

Il est vrai que toutes ces expériences faites au contact d'un assez grand volume d'air, l'étaient dans des fioles dans lesquelles ce gaz ne se renouvelait que lentement. Dans ces cas là, dans les vases témoins contenant les dissolutions non créosotées, je n'ai jamais vu apparaître que des ferments végétaux ou des infusoires inférieurs, vibrions ou bactéries qui ne sont elles-mêmes que des végétaux.

Cependant comme dans toutes ces expériences, rien qui ressemblât aux infusoires supérieures (kolpodes, etc.) ne s'était développé à aucun moment de leur durée, je crois que l'on peut dire que le même agent peut s'opposer à l'éclosion des œufs de ceux-ci, comme à la germination des spores de ceux-là.

Cela n'a rien de surprenant d'après les auteurs, puisque la créosote est un agent antiseptique. Pourtant, il faut s'entendre. Certainement, si l'on emploie la créosote, et autres substances analogues, en grande quantité, à dose coagulante, toutes les fermentations sont arrêtées ; mais si l'on opère dans les conditions où je me suis placé, il n'en est plus ainsi et l'on peut dire alors : « Ce qui tue les germes peut fort bien, les conditions restant les mêmes, ne pas tuer les êtres qui en proviennent. »

Ainsi, dans mes expériences sur la fermentation alcoolique, j'ai constamment vu le chlorure de calcium en dissolution concentrée s'opposer au développement des moisissures et à la transformation du sucre de canne. Une ou deux gouttes de créosote par décilitre de dissolution ont constamment

[1] A cette époque on vendait l'acide phénique pour créosote

produit le même effet, lors même que la liqueur sucrée était additionnée de matières animales, gélatine, salive filtrée, bouillon de levûre, dissolution de zymase, etc. Mais, chose digne d'attention, et qui n'a pas été assez remarquée, la créosote ne s'oppose en aucune façon à la vie des ferments ni des animalcules une fois développés. Ainsi, les moisissures nées dans l'eau sucrée, étant introduites dans une liqueur sucrée préalablement créosotée intervertissent et font fermenter le sucre de canne. Les ferments qui provoquent les fermentations dites alcoolique, lactique, butyrique, ne sont pas non plus tués lorsqu'on ajoute la créosote, à la même dose dans le milieu fermentant : le phénomène s'accomplit et s'achève aussi complètement qu'avant l'addition. Pour tuer les ferments et les animalcules déjà développés, il faut des agents plus actifs ou la créosote à haute dose.

La théorie de ces faits, la voici :

Huber, de Genève (ce fait a été rapporté et confirmé par M. Chevreul) avait remarqué que l'essence de térébenthine s'opposait à la germination des haricots et autres graines. Ses vapeurs, dans une enceinte close, tuent le germe et le jeune végétal à peine éclos, mais n'empêchent pas ultérieurement le végétal de se développer, s'il est assez robuste. Il en est évidemment de même de l'influence de la créosote dans les expériences sur les fermentations spontanées. Cette théorie, je l'ai développée dans mon Mémoire sur les générations spontanées. J'en ai fait l'objet d'une communication à la Société d'agriculture de l'Hérault à la suite de votre rapport au Sénat sur la maladie des vers à soie. Voici le résumé de cette communication :

« M. Béchamp pense que la créosote pourrait être essayée « comme moyen de combattre la maladie des vers à soie ; « c'est, dit-il, une substance qui s'oppose à la germination « des spores d'un grand nombre de cryptogames et à l'éclo- « sion des œufs d'une foule de microzoaires ; elle n'em- « pêche pas cependant les cryptogames et les microzoaires « de vivre. Une fois les vers nés, on pourrait, dit-il, intro- « duire dans les chambrées des tampons imbibés de créo- « sote et empêcher ainsi la germination et la naissance des

« parasites. On voit, sous l'influence de la térébenthine et « de la créosote, les pois et les haricots confinés dans des « espaces fermés, ne pas germer. Ne pourrait-on pas empê- « cher les propagules du parasite de se reproduire et arrêter « les germes de la maladie si celle-ci est due à des cryptoga- « mes ou à des microzoaires. »

M. Masse, dansle service de M. Bouisson, a guéri le *sycosis parasitaire* à l'aide de la créosote. « La créosote, dit le jeune « médecin, ne devait point tuer immédiatement le parasite « développé, puisque d'après M. Béchamp, elle n'arrète pas « immédiatement une fermentation qui a commencé. Elle « s'oppose au développement ultérieur des spores, elle crée « dans les follicules pileux un terrain stérile dans lequel le « cryptogame ne pourra que s'épuiser et mourir. Mes prévi- « sions ont été parfaitement réalisées : la créosote a réussi « comme parasiticide beaucoup plus rapidement que les pré- « parations toxiques employées jusqu'ici. » Les chefs de service ont vérifié ces faits de guérison.

La craie et le lait contiennent des êtres vivants déjà développés, fait qui, observé en lui-même, est prouvé par cet autre fait, que la créosote, employée à dose non coagulante, n'empêche pas le lait de se cailler plus tard, ni la craie de transformer, sans secours étranger, le sucre et la fécule en alcool, acide acétique, acide lactique et acide butyrique.

Quant à la putréfaction des œufs dans les expériences de M. Donné et la putréfaction de la viande, elles reconnaissent une autre cause que la naissance d'organismes ferments.

Je serai heureux si cette communication répond à la pensée qui a dicté vos questions. »

Je n'ai pas hésité à reproduire cette lettre, parce qu'elle exprime très nettement quelles étaient mes préoccupations à la date où elle a été écrite. Elle résume suffisamment les résultats obtenus par la nouvelle méthode d'investigation et en fait prévoir d'autres.

La craie et ses microzymas. Dans la lettre à M. Dumas je disais que la craie contient des êtres vivants. Depuis plusieurs années je poursuivais la démonstration de ce fait. Tout le monde comprendra mes hésitations à publier un résultat

aussi extraordinaire : des êtres vivants dans une roche ! Rien pourtant n'est plus vrai. On trouvera la démonstration détaillée dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences [1]. Admettons-la comme acquise sauf tout-à-l'heure à répondre à mes contradicteurs, et donnons la conclusion du travail :

« En résumé, disais-je, avec la craie seule, sans matière albuminoïde autre que celle que contient le granule de fécule et la trace que l'on peut supposer dans le sucre de canne, on peut faire fermenter ce sucre et la fécule, et produire outre l'alcool, le terme caractéristique de la fermentation alcoolique, les acides acétique, lactique et butyrique, termes caractéristiques des fermentations lactique et butyrique.

« Je propose un nom pour les petits ferments de la craie : c'est *microzyma cretæ*. Je crois que c'est le premier exemple d'une classe d'organismes semblables dont j'aurai l'honneur d'entretenir l'Académie.

« Les *microzymas* se trouvent partout ; ils accompagnent plusieurs autres ferments, ils existent dans certaines eaux minérales, dans les terres cultivées où sans doute leur rôle n'est pas secondaire et je crois bien qu'une foule de molécules que l'on considère comme minérales, animées du mouvement brownien, ne sont autre chose que des *microzymas*. Tels sont les dépôts des vins vieux dont j'ai déjà entretenu l'Académie et le dépôt jadis signalé par Cagniard-Latour dans le Tavel, et que, après réflexion, il avait considéré comme matière inerte. »

J'ai dit que l'on avait contesté l'existence des microzymas de la craie. Mes contradicteurs sont élèves et collaborateurs de M. Pasteur. J'avais d'avance réfuté leurs expériences. Voici ma réponse. Elle prouve en même temps que les *microzyma cretæ* satisfont à une condition importante à laquelle doit satisfaire tout être vivant : ils peuvent se multiplier. On va en juger :

L'influence des microzymas atmosphériques sur les phé-

[1] *Du rôle de la craie dans les fermentations butyrique et lactique et des organismes actuellement vivants qu'elle contient.* Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, 2e volume de l'année 1866 p. 451.



nomènes de fermentation peut être réduit à zéro. Les microzymas de la craie peuvent se multiplier [1].

I. Le 16 juillet 1870, mis en expérience, climat de Montpellier :

A. Bouillon de levûre 250 cent. cub.; sucre de canne 50 gr.; carbonate de chaux pur 70 gr.; créosote 3 gouttes.

B. Bouillon de levûre 250 cent cub ; sucre de canne 50 gr.; craie de Sens, extraite depuis un an de la carrière, 70 gr.; créosote, 5 gouttes.

Le bouillon de levûre avait été fait avec 50 gr. de levûre et 500 gr. d'eau ; traité par trois à quatre vol. d'alcool il louchit à peine et après trois jours il ne donne aucun précipité. Le carbonate de chaux pur avait été préparé au moment de s'en servir et avait été lavé avec de l'eau légèrement créosotée. La craie détachée d'un bloc était pulvérisée avec des soins particuliers pour éviter le contact d'impuretés et pendant qu'on la pulvérisait on agitait le carbonate de chaux à l'air avec une baguette de verre. L'appareil B est muni d'un bouchon à tube abducteur ; l'appareil A n'est fermé que par un papier enveloppant le goulot du ballon. Les deux sont abandonnés, à la température ordinaire, dans une pièce peu éclairée. Le 1er septembre suivant, on constate qu'il n'y a pas de glucose. Dans B, au microscope, fourmillement de microzymas mobiles ; il y en a d'accouplés deux à deux, en 8 de chiffre et de petites bactéries mobiles. Dans A, quelques granulations moléculaires. La craie et le carbonate de chaux sont recueillis séparément sur des filtres et complètement lavés. On les dissout l'un et l'autre par l'acide chrochydrique étendu.

A, ne laisse pas de résidu appréciable, la solution est complète.

B, laisse un résidu insoluble abondant. Ce résidu, desséché à 160° pèse 1 gr. 90. Il a été incinéré ; pendant l'incinération, on perçoit une odeur de corne brûlée. Cette opération a démontré que le poids du résidu de l'incinération ne pesait plus que 1 gr. 47, d'où matière organique brûlée, 0 gr. 43. Réduisant en centièmes, on a :

[1] Comptes rendus, t. LXXIV, p. 629.

Matière minérale........	75,35
Matière organique.......	22,65
	100,00

Or, le résidu insoluble dans l'acide chlorhydrique de la craie employée, analysée de la même manière avait fourni, en centièmes :

Matière minérale........	92,7
Matière organique........	7,3
	100,0

La quantité de matière organique a donc plus que triplé dans l'expérience avec la craie : or, cette matière organique représente les microzymas; les microzymas de la craie se sont donc multipliés, tandis que ceux qui ont pu tomber dans l'autre mélange, pendant les manipulations au contact de l'air, sont restés stériles ; ce qui vérifie la théorie.

II. Le 21 juillet 1870, mis en expérience, au même moment, dans le même lieu que les deux précédentes, et avec les mêmes soins :

C. Empois fait avec 16 gram. de fécule et bouillon de levûre créosoté, 250^{cc}; carbonate de chaux pur, 25 grammes.

D. Empois de 16 grammes de fécule avec 250 grammes du même bouillon de levûre créosoté ; craie de Sens du même bloc que pour l'expérience B, 60 grammes.

Le carbonate de chaux était remué à l'air pendant que l'on pulvérisait la craie avec les soins accoutumés. Les deux ballons contenant les mélanges, fermés par un papier entourant le goulot, sont placés à l'étuve.

Le 3 août, l'empois dans C, n'était pas fluidifié ; on ne remarque dans la préparation que quelques granulations moléculaires par champ microscopique. Dans D, l'empois est fluidifié; il y a de superbes bactéries de toutes dimensions. Laissé à l'étuve jusqu'au premier septembre suivant et mis fin à l'expérience.

C. L'empois est fluidifié ; il n'y a pas plus de granulations



moléculaires que le 3 août, pas de bactéries. Filtré, la liqueur se colore en rouge violacé par la teinture d'iode, comme le fait un mélange de fécule soluble et de dextrine. L'acide oxalique ajouté à la solution n'y forme pas de précipité ; il n'y a donc pas de chaux dans la liqueur, c'est-à-dire qu'il n'y a pas de fermentation lactique ou butyrique.

D. Le nombre des microzymas de la craie a beaucoup diminué, une foule de bactéries les ont remplacés. La liqueur filtrée précipite *abondamment* par l'acide oxalique ; elle se colore seulement en jaune par l'iode, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de fécule soluble. Après la précipitation de l'acide oxalique, la nouvelle liqueur séparée de l'oxalate de chaux est distillée. Le produit de la distillation contient de l'acide acétique et de l'acide butyrique; quant au résidu fixe il contient de l'acide lactique.

Le résultat vérifie encore la théorie et l'excellence de la méthode. Donc on peut réduire à rien l'influence des germes de l'air.

Mais on a contesté l'existence de productions organisées vivantes dans la craie. J'ai dit que c'étaient des élèves de M. Pasteur; M. Pasteur lui-même. Je réponds que l'existence des microzymas dans la craie est aussi certaine qu'il est certain d'après mes recherches, et non par celles de M. Pasteur, que les germes de l'air sont essentiellement représentés par les microzymas. J'ai même démontré que les microzymas atmosphériques sont de nature semblable à ceux de la craie[1].

Dans ma note citée sur la craie, j'avais donné comme caractéristique de celle que j'avais employée, qu'il fallait, pour l'empêcher d'agir soit sur la fécule, soit sur le sucre de canne, la porter humide à une température élevée bien supérieure à 100 degrés. Cela dit, j'affirme que les expériences par lesquelles les élèves de M. Pasteur ont prétendu prouver que les *microzymas cretæ* n'existent pas, sont des expériences

[1] Voir Comptes rendus, t. LXXIV, p. 629, le paragraphe de ma Note intitulé : *Les microzymas atmosphériques sont des ferments du même ordre que ceux de la craie.*

incomplètes, mal faites, et de plus, qu'ils n'ont pas su les voir. Il n'est pas nécessaire d'être très fort micrographe pour les apercevoir : sous le grossissement, oculaire 7, objectif 2, de Nachet, on distingue nettement, dans le champ, des points brillants souvent très nombreux, agités d'un mouvement de trépidation très vif. Par l'évigation il est assez facile de les séparer de la masse de matière minérale qui les empâte. Mais, ce qu'il y a de plus piquant, c'est que M. Pasteur lui-même a démontré, il est vrai que ça été sans le savoir, que les microzymas existent dans la craie, qu'ils résistent à la température de 100 degrés et qu'ils produisent des bactéries. C'est en relisant, l'année dernière, une expérience ancienne de mon savant contradicteur que je me suis aperçu du fait. Il disait qu'il mêlait du carbonate de chaux à une certaine préparation où ne devaient pas apparaître de bactéries ; or il employait la *craie* comme *carbonate de chaux* et trouvait qu'il fallait faire bouillir le mélange, sous pression, à 105°, pour empêcher la liqueur de se troubler et les vibrions d'apparaître. Quand on remplace la *craie* par le *carbonate de chaux pur* exposé, même pendant un an, au contact de l'air atmosphérique, l'ébullition à 100° suffft parfaitement pour empêcher les bactéries ou vibrions d'apparaître, soit qu'on applique la méthode ancienne de la calcination de l'air, soit la méthode nouvelle.

Il faut donner quelque attention à ce qui précède et en tirer une conséquence qui trouvera plus tard sa confirmation.

Le fait qu'il est nécessaire de chauffer la craie à une température élevée quand on veut empêcher ses microzymas d'agir comme ferment et de produire des bactéries, prouve que ces microzymas sont à certains égards distincts de ceux de l'atmosphère. Cette remarque, je la fais dès maintenant, parce qu'il faut s'accoutumer à regarder comme expérimentale la notion nouvelle que voici :

Les microzymas d'origines diverses, morphologiquement identiques, peuvent être doués de propriétés chimiques et physiologiques, et de fonctions différentes.

Cette notion importante, qui trouve son application en physiologie et en pathologie, je l'ai acquise en étudiant la craie

de diverses provenances ; plusieurs roches calcaires marines ou d'eau douce ; les sédiments de diverses sources minérales, le tuf calcaire de Castelnau, etc., la terre de garrigue, la terre de bruyère, la terre cultivée, la houille, la poussière calcaire des rues de Montpellier. Or, dans tout cela le microscope fait découvrir les molécules brillantes de la craie, si semblables aux microzymas atmosphériques. Cependant tous ces produits n'agissent pas avec la même intensité sur l'empois de fécule. Les uns le fluidifient rapidement et, en dégageant de l'acide carbonique et de l'hydrogène, forment de l'alcool et de l'acide acétique, de l'acide butyrique et aussi quelquefois de l'acide lactique. Ils produisent ou ne produisent pas de bactéries. Le tuf calcaire de Castelnau (près de Montpellier) est particulièrement intéressant : bien qu'il affleure le sol et qu'il soit presque directement au contact de l'air, les parties que l'on prend dans la profondeur ne fluidifient pas l'empois, ou le fluidifient avec peine, ne produisant que des traces de produits de fermentation [1]. Tous les échantillons de craie, bien que recélant des microzymas, des microzymas capables de donner des bactéries, au sortir de la carrière ou conservés depuis longtemps, n'agissent cependant pas avec la même intensité comme ferment. Or, si les phénomènes que j'ai étudiés avec tant de soins, devaient être, malgré l'application de la méthode, attribués à l'air, les résultats auraient toujours dû être identiques. Il n'en est rien ; il faut donc chercher la cause ailleurs. L'explication est venue de l'observation des faits. Après avoir constaté que les granulations moléculaires des auteurs, celles qu'ils décrivent dans les liquides et les cellules des organismes supérieurs, sont des microzymas ; après certaines expériences dont je parlerai tout à l'heure, j'en suis venu à me poser la question suivante :

« Quelle est la signification géologique des microzymas de ces différentes roches calcaires et quelle est leur origine?

Il est assez difficile, disais-je, de faire une réponse qui soit sans réplique. Je vais pourtant l'essayer :

[1] Comptes rendus, t. LXX, p. 914.

Je crois qu'ils sont les restes organisés et encore vivants des êtres qui ont vécu à ces époques géologiques reculées [1].

J'avoue, sans difficulté, dans l'état actuel des idées reçues dans la science, que je comprends sans peine qu'une telle manière de voir soit d'abord contestée comme l'ont été les microzymas géologiques. On ne heurte pas impunément de tels obstacles. Je n'ai pas formulé ma réponse sans y avoir beaucoup réfléchi et sans de solides preuves à l'appui. J'ai indiqué dans la Note des *Comptes rendus* les motifs qui légitiment ma croyance. Aujourd'hui je la crois aussi certaine qu'elle est nécessaire, et je suis convaincu, lorsqu'on aura bien pesé mes motifs, qu'on en viendra à l'admettre comme l'évidence même.

Comment se fait-il que personne ne se soit posé une semblable question à propos des germes de l'air?

Ah ! c'est qu'on a accepté, comme je l'avais acceptée moi-même, sans l'examiner, sans l'approfondir, l'hypothèse de Charles Bonnet sur la préexistence et l'universelle dissémination des germes. M. Pasteur y croit si fermement, qu'à Londres, dans une séance du Congrès médical international, il m'a dit, dans une discussion, en propres termes : « Après tout, si la craie contient vraiment des microzymas, c'est que ce sont là les germes qui étaient alors répandus dans l'atmosphère et qui y sont restés quand les amas calcaires se sont déposés. » Cette réponse, sans doute, est conforme au système de la panspermie atmosphérique ; mais sans vouloir manquer d'égards à mon éminent contradicteur, j'affirme qu'elle est insuffisante et non réfléchie. Quoi qu'il en soit, voilà comment la panspermie a réponse à tout.

L'hypothèse de l'universelle dissémination des germes a depuis longtemps été abandonnée par les embryologistes, comme tout aussi gratuite que celle de l'emboîtement. L'avenir n'est pas éloigné où la moderne panspermie des ferments, morbigènes ou non, sera pareillement reléguée au pays des chimères.

Il n'y a aucun motif de ne pas reconnaître que les micro-

[1] Comptes rendus, t. LXX, p. 914.

zymas géologiques et ceux de l'atmosphère, si semblables par leurs propriétés, par leurs fonctions et morphologiquement identiques, ont une commune origine qui est les microzymas des organismes d'autrefois et d'aujourd'hui. Oui, ainsi que je le disais dans une Note des *Comptes rendus*, « peut-être un jour la géologie, la chimie et la physiologie se rencontreront pour affirmer que les grandes analogies que l'on constate entre la faune et la flore géologiques, et la faune et la flore actuelle, au point de vue de la forme, existent aussi au point de vue de l'histologie et de la physiologie. »

Faisons encore un rapprochement et cherchons une explication. J'ai fait voir plus haut qu'on pouvait réduire à rien l'influence des microzymas atmosphériques dans les expériences de fermentation. Voici une expérience qui est destinée à démontrer que :

Les microzymas atmosphériques sont des ferments du même ordre que ceux de la craie (1).

Le 11 avril 1865, mis en expérience :

A. Empois de fécule, 20 grammes dans 420 cent. cub. d'eau. Carbonate de chaux pur, venant d'être préparé et exposé pendant 48 heures à l'air, sans le garantir contre la poussière, 30 grammes. Créosote 4 gouttes.

B. Dans le même lieu, au même moment, avec la même fécule et la même eau, la même masse d'empois. Craie de Meudon, prise au centre d'un bloc, 30 gram. Créosote 4 gouttes. La craie avait été rapidement pulvérisée dans un mortier de métal préalablement porté à une température élevée et refroidi dans une enceinte créosotée.

Les deux appareils munis de leurs tubes abducteurs sont mis à l'étuve à 35-40°.

Le 12 avril les deux mélanges sont dans le même état. Le 13, A n'est pas moins visqueux que la veille ; B l'est une fois moins. Le 14, A est comme la veille ; B est tout à fait liquéfié : le mélange est aussi liquide qu'une solution de fécule soluble mêlée de craie. Le 15, A commence à se liquéfier ; B dégage

[1] Comptes rendus, t. LXXIV, p. 629.

du gaz. A partir de ce jour on laisse aller les deux fermentations. Le 26 juin on analyse les produits :

A. Opération avec carbonate de chaux exposé à l'air .

Alcool absolu..................	4cc
Sels de soude fondus.........	8gr
Lactate de chaux cristallisé	0,5

B. Opération avec craie, ayant eu le moins possible le contact de l'air :

Alcool absolu ....,..	3cc,6
Sels de soude fondus.......	9gr,2
Lactate de chaux cristallisé	5gr,2

Les sels de soude sont un mélange d'acétate et de butyrate.

Les ferments sont, dans les deux cas, un mélange de microzymas et de bactéries. Les bactéries sont plus longues dans l'expérience avec carbonate de chaux pur exposé à l'air.

C. La poussière d'un boulevard non pavé de Montpellier a été trouvée douée des mêmes propriétés que la craie et le carbonate de chaux exposés à l'air. Cette poussière fourmille de microzymas. Le produit de la fermentation de l'empois de fécule, pour 20 gr. de cette dernière, a donné :

Alcool : assez pour le caractériser par l'inflammation.
Acide butyrique pur.........., 6 gram.
Acétate de soude cristallisé.. 6 —

Ainsi, sauf des nuances, les poussières atmosphériques, celles des rues non pavées de Montpellier, la craie, contiennent des microzymas qui, dans les mêmes circonstances possèdent le même mode d'action.

Sans doute, il peut exister autre chose d'organisé que des microzymas dans l'atmosphère et dans la poussière des rues, mais cela est accidentel : ce qui est constant ce sont les microzymas..

Voilà pour le rapprochement. Voici l'explication.

Les microzymas atmosphériques sont insolubles, ceux de la

craie le sont également; c'est évident, car, organisation et solubilité sont termes contradictoires. Or, nous venons de voir qu'il y a deux phases dans l'action des microzymas[1] atmosphériques, de ceux de la craie et de ceux de la poussière des rues sur l'empois : la première, c'est la fluidification, c'est-à-dire la transformation de la fécule en fécule soluble; la seconde, c'est la fermentation qui produit l'alcool, l'acide acétique, etc. Les deux actes chimiques sont-ils de même ordre?

La réponse mérite de nous arrêter, car elle importe beaucoup à l'histoire des microzymas et à l'idée qu'il faut se faire de leur structure.

La fluidification d'abord. D'après les recherches de Payen, la fécule, même à l'état d'empois, est insoluble; les microzymas l'étant également, comment expliquer la formation de la fécule soluble, ou de la dextrine, ou du glucose, les seuls termes possibles de la fluidification? D'autre part on sait que l'empois ne se fluidifie, la fécule ne se transforme, que sous deux influences : celle des acides et de la chaleur combinées et celle des ferments solubles analogues à la diastase. Mais la liquéfaction de l'empois par les microzymas, dans nos expériences, s'accomplit dans un milieu neutre et vers 40 degrés; dans ces conditions elle ne peut être due qu'à un ferment soluble, lequel n'existe pas dans l'air. L'explication est facile, si l'on considère un microzyma comme ayant la constitution d'une cellule en miniature, un contenant dans un contenu; avec cette notion on comprend que le microzyma, bien qu'insoluble, mais organisé et vivant, sécrète une zymase, agent soluble, qui va opérer, comme le ferait la diastase, la transformation d'un composé insoluble en composés solubles. On s'explique de la même manière comment les microzymas atmosphériques et les moisissures intervertissent le sucre de canne. Et ce n'est pas là une simple interprétation : j'ai fait voir qu'on pouvait obliger certains microzymas et certaines

[1] Je dis l'action des microzymas, négligeant absolument l'action chimique du carbonate de chaux sur l'empois ou sur le sucre. En effet, j'ai démontré, en appliquant la méthode, que le carbonate de chaux pur est absolument sans action sur l'empois, qu'il ne fluidifie pas, même après des années de contact, et sur le sucre de canne.

moisissures, comme la levûre de bière, à sécréter leur zymase laquelle peut être étudiée à part. C'est ainsi que l'on démontre que tout ferment soluble ou zymase est un produit sécrété par une cellule ou par un microzyma. Bref une zymase peut être étudiée à part de l'organisme ou de la cellule ou du microzyma qui la produit, car une zymase est un agent chimique, doué seulement d'activité chimique.

La fermentation ensuite. Dans les expériences ci-dessus la fermentation est donc précédée de la transformation de la fécule en produits solubles. Si, dans la plupart des cas, on peut démontrer que cette transformation préalable est le résultat de l'action d'un produit soluble sécrété par le microzyma et s'accomplissant en dehors de lui et, au besoin, hors de sa présence, il est certain que la seconde phase, la formation de l'alcool, des acides, des gaz, ne peut s'accomplir qu'autant que le microzyma est présent, ou quelque chose d'organisé qui le remplace. La fermentation qui succède à la liquéfaction est un acte physiologique qui s'accomplit dans le microzyma; acte qui est chimique par les résultats, sans doute, mais physiologique quant à la cause. Et c'est ainsi que la théorie générale de la fermentation, telle que je l'ai exposée ailleurs, est applicable aux microzymas.

Le microscope ne révèle rien autre chose relativement à la structutre du microzyma, si ce n'est que, sous un très fort grossissement, il apparaît comme une petite sphère, de la dernière des grandeurs observables, où l'on a de la peine à distinguer le contenant du contenu. La notion que le microzyma est organisé, le microscope ne peut pas nous la donner, mais elle résulte, pour un chimiste au moins, de leurs fonctions et de ce qui me reste à dire.

Un mot encore sur les microzymas atmosphériques et géologiques.

Sous le nom de germes, on admet que ceux de l'air sont organisés et vivants. Si j'avais soutenu que les microzymas de la craie ne sont autres que ceux de l'air et que je les eusse appelés corpuscules germes, c'est-à-dire désignés par le même mot, personne n'y eut rien trouvé à redire; la preuve, c'est que sous cette dernière appellation, M. Pasteur les a à son

tour découverts dans le sol et il admet parfaitement qu'ils sont organisés et vivants. Evidemment, M. Pasteur ignorait que je les eusse déjà signalés dans mon Mémoire sur la craie, autrement il l'aurait dit; j'ai donc au moins le droit de considérer *sa découverte* comme une confirmation de la mienne et de croire qu'il est bien près de découvrir les *microzymas cretæ.*

Une dernière remarque et un nouveau rapprochement : Les microzymas atmosphériques, aussi bien que ceux des calcaires, sont susceptibles de produire des bactéries, lorsqu'on les place dans certaines conditions.

Ce fait achève de nous convaincre qu'ils sont organisés et vivants.

Les microzymas du lait et des organismes vivants en général. Nous savons que les substances les plus altérables et les plus complexes, en solutions limpides, étant mises à l'abri des germes de l'air par la méthode des antihétérogénistes, ne laissent apparaître rien d'organisé, ne fermentent pas, ne se putréfient pas. Il en est de même de la nouvelle méthode.

Mais toutes les fois que M. Pasteur, comme Schwann, Schrœder et Dusch, etc., a voulu appliquer la méthode générale au lait, au sang, à la viande, etc., il a été arrêté. Bref, la méthode générale des antihétérogénistes a été en défaut toutes les fois qu'il a opéré sur des matières plus ou moins complexes, issues d'un animal ou enlevées à l'animal. M. Pasteur, comme Schwann et comme Schrœder, a fait des efforts inouïs pour expliquer pourquoi la viande soustraite aux germes de l'air ne s'altère pas moins. Il n'y a pas jusqu'aux expériences de M. P. Bert sur la viande exposée dans l'air comprimé qui n'aient été en défaut!

Pourquoi la méthode est-elle caduque, même entre les mains d'expérimentateurs aussi habiles? La réponse je l'ai donnée il y a dix-sept ans, dans ma lettre à M. Dumas. Les germes de l'air n'y sont pour rien! Ce sont les microzymas du lait, de la viande, du sang, des tissus et des liquides de l'organisme qui sont la cause immédiate de l'altération de ces produits soustraits à l'animal vivant; produits que nous appelons morts parce qu'ils ne sont plus soumis à la vie générale

de l'être auquel ils ont appartenu, mais qui sont encore vivants, au sens chimique et physiologique, par les microzymas qui s'y trouvent naturellement, nécessairement, non pas accidentellement.

Le moment n'est pas venu d'exposer ici la conception histologique et physiologique qui découle de la théorie du microzyma. Mais je veux dans les pages dont je peux encore disposer, montrer que les granulations moléculaires des auteurs sont, en général, des microzymas! Procédons du simple au composé.

M. Berthelot, étudiant la fermentation alcoolique d'un point de vue particulier, a vu que certaines de ses opérations fournissaient de l'alcool, bien qu'il ne se fut pas développé de lavûre de bière : il n'y avait que *des granulations moléculaires* qu'il considérât, avec M. Ch. Robin, comme matière amorphe. C'étaient des microzymas!

Il existe une production membraneuse connue sous le nom de *Mère de vinaigre*. On l'appelle *mycoderma aceti* et on la considère comme vivante[1]. Eh bien! lorsqu'elle est jeune, le microscope n'y fait découvrir que des *microzymas* réunis en membranes par une matière hyaline intercellulaire[2].

Dans certaines eaux sulfureuses, notamment dans celles de Molitg existe une production appelée *glairine*. On l'a considérée comme une production organisée; Turpin la regardait comme *matière amorphe* ou *chaotique* et Bory de Saint-Vincent la classait dans ses *chaodinées*, la regardant également comme anhiste. La glairine n'est qu'un amas de microzymas et de silice[3].

Comment m'y suis-je pris pour démontrer que c'étaient là des microzymas? Très simplement. Par l'application de ma méthode, j'ai d'abord prouvé que ces productions agissent comme ferments, et ensuite, que, dans de bonnes conditions, ils produisent des bactéries comme ceux de l'air et de la craie ou des calcaires.

[1] Il ne faut pas confondre la *mère de vinaigre* avec le petit organisme que M. Pasteur a improprement appelé *mycoderma aceti*.

[2] Comptes rendus, t. LXVIII, p. 877.

[3] Comptes rendus, t. LXXVI, p. 1484.



J'ai alors appliqué la méthode aux granulations moléculaires animales.

Tous les histologistes savent que lorsque l'on veut faire des préparations il faut prendre certaines précautions conservatrices, sans lesquelles la structure des tissus s'altère très rapidement. Que se passe-t-il? Il y a longtemps, M. Ch. Robin a signalé la pullulation des granulations moléculaires dans les différents centres organiques des cadavres, déjà peu de temps après la mort. Ces mêmes granulations, moins nombreuses, existent dans tous les tissus et liquides de l'économie. Avant ou après la mort, ces granulations, observées à un grossissement suffisant, ont exactement la même apparence que les microzymas de l'atmosphère, de la craie, de la Mère de vinaigre, etc. Je dirai prochainement comment je les isole pour les étudier à part: du jaune de l'œuf de poule ou de l'ovule dans l'ovaire, du sang, du lait, du foie, du rein, du pancréas, des glandes stomacales, de la matière nerveuse, etc. Je montrerai alors qu'ils ont, comme ceux de l'atmosphère, chacun selon son espèce, deux fonctions : l'une comparable à l'action fluidifiante sur l'empois, l'autre de ferment alcoolique acétique, lactique, butyrique, etc.. Pour le moment je veux montrer en finissant, qu'ils possèdent, comme ceux de l'atmosphère, de la craie, de la Mère de vinaigre, la propriété de produire par évolution, des vibrions ou des bactéries en passant par certaines formes intermédiaires, de microzymas associés par couples, en 8 de chiffre, de chapelets de grains, formes que l'on avait mal à propos décrites sous le nom de *torula*, etc.

La méthode de démonstration que j'ai d'abord appliquée, consistait à préparer de l'empois à l'ébullition, de le créosoter et d'y plonger la matière extraite de l'animal, au moment où il venait d'être sacrifié : chair musculaire, fibrine du sang, fragments de glande, etc., pendant qu'il était encore bouillant; le vase étant scellé à la lampe et laissé à l'étuve, on attendait; plus ou moins de temps après, on constatait la présence de bactéries dans la profondeur du fragment et dans l'empois. Dans ces conditions les bactéries apparaissent très vite, si rapidement qu'on a de la peine à suivre les phases de l'évo-

lution. Si l'on remplace l'empois par l'eau sucrée, créosotée ou phéniquée, l'évolution bactérienne des microzymas est plus lente; on constate alors aisément les phases diverses de l'évolution dont j'ai parlé. On démontre ainsi que les bactéries se développent dans la matière animale, *à même les tissus.*

On n'a pas manqué (M. Pasteur) d'interpréter ces résultats par l'intervention des germes de l'air. C'était une affirmation gratuite ou le fruit d'une opinion préconçue.

Toutefois, il ne faudrait pas s'imaginer que dans tous les tissus les microzymas produisent des bactéries avec la même facilité. M. Estor et moi avions constaté que la matière cérébrale d'adulte ne produit pas de bactéries ou en produit très difficilement. M. J. Béchamp[1] en étudiant les microzymas animaux aux différents âges d'un même être, dans les différents centres organiques, depuis l'état fœtal, est arrivé à la même conclusion; mais il a fait voir que la matière cérébrale du fœtus en donne facilement. Il a trouvé des différences du même ordre pour les microzymas de plusieurs glandes. Évidemment, les germes de l'air, dont la méthode élimine l'influence, ne sont pour rien dans ces remarquables phénomènes[2].

La question a été reprise et étudiée plus tard par M. Servel à Montpellier et par MM. Nencki et Giacosa à Berne. Ces savants sont arrivés aux mêmes conclusions par une voie différente.

MM. Nencki et Giacosa se sont posés la question suivante: *Des bactéries ou leurs germes existent-ils dans les organes d'animaux sains et vivants?* et ils disent: « voilà une question capitale posée depuis longtemps et qui a donné lieu à bien des controverses. Béchamp a répondu affirmativement il y a une vingtaine d'années, en admettant dans tous les organes vivants l'existence de micrococcus, appelés par lui *microzymas*, qui constitueraient les éléments nécessaires des tissus, et joueraient un rôle important dans les phénomènes

[1] Thèse de la Faculté de médecine de Montpellier pour 1875.

[2] *Voir* sur tout cela: Comptes rendus et *Annales de chimie et de Physique* depuis 1867.



chimiques dont ceux-ci sont le siège. Béchamp et son école ont apporté maints faits à l'appui de leur manière de voir. » Après avoir discuté les expériences pour et contre, les deux auteurs en ont institué de nouvelles. J'en rapporte une seule, celle qui a été faite en combinant ma méthode avec la méthode de Spallanzani : Un morceau de foie de lapin était extrait en observant toutes les précautions du procédé de Lister. D'autre part, une cloche remplie de mercure était renversée sur du mercure contenu dans une marmite en fer émaillé ; elle était destinée à recevoir l'organe immédiatement après son ablation ; tout l'appareil avait été préalablement chauffé au point d'ébullition du mercure, puis refroidi à 120° et le mercure extérieur avait été, à ce moment, recouvert d'une couche d'eau phéniquée à 5 %. Des bactéries ne tardèrent pas à se développer et un dégagement de gaz témoignait de leur apparition[1].

Le procédé de M. Servel consiste à laisser tomber l'organe, au moment où il était enlevé à l'animal qui venait d'être sacrifié, dans une solution d'acide chrômique, où il était abandonné pendant plus ou moins longtemps. L'examen microscopique de la couche superficielle durcie la montrait dans un état d'intégrité complète : le centre de l'organe, au contraire, se trouvait rempli de bactéries, etc.[2].

C'est donc un fait constant que les tissus de tous les êtres organisés contiennent des microzymas capables de produire des bactéries, les animaux comme les végétaux[3]. En Allemagne on n'en doute pas et l'on a vu que MM. Nencki et Giacosa les appellent *micrococcus;* dénomination impropre qui prête à confusion, mais qui exprime nettement que l'on croit à l'organisation et à la vie des microzymas !

[1] Nencki et Giacosa. *Journal für praktische chemie* (2), t. XX, p. 34 (Berlin), in *Bulletin de la Société chimique de Paris,* 5 décembre 1880.
[2] Comptes rendus, t. LXXIX, p. 1270.
[3] Comptes rendus, t. LXVIII, p. 466.

III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE DES REINS ET DU FOIE,

par **CH. SABOURIN.**

(Travail du laboratoire de M. le professeur Charcot.)

Nous réunissons dans un même travail trois ordres de faits au premier abord assez différents les uns des autres. Il s'agit en effet : 1° de la dégénérescence kystique partielle du foie et des reins dans la cirrhose granuleuse du foie et dans le mal de Bright ; 2° de la production dans la cirrhose du foie, de petites tumeurs angiomateuses développées aux dépens des néo-canalicules biliaires ; 3° d'un cas de maladie kystique des reins et du foie chez l'adulte.

L'intérêt de chacun de ces faits pris isolément est assez considérable, mais il nous a semblé plus avantageux encore de les grouper ensemble, car ils sont destinés à jeter une certaine lumière sur la pathogénie des kystes du foie et des reins. Nous espérons qu'après connaissance de ces observations, ce rapprochement paraîtra aussi légitime au lecteur qu'à nous-même.

PREMIÈRE PARTIE

1° DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE PARTIELLE DU FOIE DANS UN CAS DE CIRRHOSE ;
2° DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE PARTIELLE DU REIN DANS UN CAS DE MAL DE BRIGHT.

Dans des travaux antérieurs [1] nous avons après différents auteurs, cherché à préciser la valeur de certaines productions qui se montrent accidentellement dans le cours de la cirrhose du foie et des reins. Les faits que nous publions aujourd'hui sont de même ordre. Ce sont aussi des accidents de la cirrhose, mais le produit final est bien différent. Il s'agit de kystes résultant d'une évolution toute spéciale des éléments sécréteurs du foie et des reins. Voici ces deux faits intéressants dont nous ferons suivre l'étude histologique de quelques brèves réflexions.

I

OBSERVATION n° 1.

Maladie de Bright. — Dégénérescence kystique partielle des reins.

Il s'agit d'un homme de 40 ans, mort de mal de Bright chronique, avec anasarque. Les deux reins sont volumineux, blanc-jaunâtre, grossièrement lobulés, très durs à la coupe. La surface des deux reins est parsemée de petits nodules et de petites taches de coloration blanche, variant du volume d'une tête d'épingle à celui d'un grain de chènevis. Toutes ces taches, nettement circonscrites, pénètrent à peine dans la substance corticale. Il y en a une vingtaine pour les deux reins.

En outre, l'un des reins présente sur son bord convexe un nodule

[1] C. Sabourin. Essai sur l'adénome du foie. Thèse de Paris 1881.
Id. Etude sur quelques variétés de tumeurs du rein. *In Arch. de phys.* 1882.

plus gros, formant une plaque grisâtre qui soulève à peine la capsule. Elle a le volume d'un noyau de cerise. A la coupe, elle semble constituée par un tissu aréolaire analogue à celui des tumeurs érectiles, surtout à son centre; mais les lacunes ne contiennent qu'un peu de sérosité. Le tout pénètre en forme de coin dans la substance corticale, et ne paraît pas enkysté.

Examen microscopique.

I. — Tous les petits nodules et les petites taches miliaires décrits plus haut sont des petits épithéliomes métatypiques, (adénomes), de configuration et de structure variables; les plus gros, gorgés de papilles, sont constitués comme ceux que nous avons décrits sous le nom d'épithéliomes à type cubique. C'est tout ce que nous dirons de ces petites productions.

C'est en faisant des coupes parallèles à la surface du rein pour étudier ces petits adénomes, que nous avons rencontré sur nos préparations, sous la capsule, des foyers microscopiques de dégénérescence kystique dont nous parlerons plus loin.

II. — La tumeur principale, qui doit nous occuper spécialement, a été étudiée sur des coupes verticales et sur des coupes parallèles à la surface du rein. Ces dernières n'apportant aucun fait nouveau à l'étude des coupes verticales, ce sont les coupes perpendiculaires que nous décrirons, car elles permettent de mieux voir les rapports de la tumeur avec la substance corticale du rein.

La figure 1, planche 2, représente toute l'épaisseur du foyer d'altération.

On peut y constater d'abord la lésion du parenchyme rénal due au degré de cirrhose avancé dont est atteint tout l'organe.

Sous la capsule, et faisant à ce niveau une légère saillie, on voit une plaque allongée, plus vivement colorée en rose que le reste de la coupe. Le centre en est occupé par de grandes cavités séparées par des cloisons complètes ou incomplètes. Plus l'on s'avance vers les bords, plus les cavités deviennent minimes, et les limites de la région altérée sont marquées par une zone peu épaisse formée d'alvéoles à peu près d'égales dimensions, qui se distinguent du tissu rénal environnant par l'épaisseur et la netteté des cloisons conjonctives, et par la nature de l'épithélium qui les revêt.

Les cavités du centre, les plus vastes, ne présentent pas de revêtement épithélial continu; toutefois, on en retrouve çà et là des débris persistant sur les cloisons, sous forme d'un liseré très délié. C'est une simple couche de cellules plates à noyau saillant quand on les voit de champ.

Les cloisons qui séparent ces grandes cavités centrales sont irrégulières, plus ou moins épaisses, souvent interrompues et présentent

alors une extrémité libre comme un bourgeon flottant. D'autres sont aussi interrompues, mais par le rasoir; on les reconnaît facilement. Elles sont toutes formées de tissu conjonctif adulte, contenant çà et là des traînées d'éléments arrondis, derniers vestiges de quelques tubes du rein atrophiés. Au niveau de leurs intersections, il y a aussi des orifices qui, tantôt sont des alvéoles tapissés d'épithélium cubique, tantôt ne sont que la coupe des vaisseaux du rein qui ont persisté dans l'épaisseur des cloisons.

Dans la zone limitante, les cloisons sont plus régulières comme épaisseur; les cavités, de forme anguleuse, rappelant un peu celles des angiomes vasculaires, sont tapissées d'épithélium très aplati, mais qui devient de plus en plus haut à mesure qu'on se rapproche du tissu rénal. Les figures 2, 3 et 4, planche 2, montrent l'aspect de cet épithélium vu de champ et de face dans les plus grands et dans les plus petits alvéoles. Il est facile de trouver des lambeaux de ce revêtement flottant dans les cavités; il se présente alors sous forme de mosaïque irrégulière, à noyaux très évidents, tandis que les contours cellulaires sont très vagues.

A mesure qu'on se rapproche du tissu rénal, les alvéoles ressemblent de plus en plus à la section des tubes contournés dont l'épithélium a subi le retour à l'état cubique par le fait de la cirrhose générale.

Cette limite entre le tissu nouveau et le tissu rénal cirrhosé n'est marquée par aucun épaississement conjonctif régulier. Côte à côte, on voit les tubes du rein à épithélium cubique et les alvéoles du tissu nouveau. Mais ceux-ci sont plus grands, leur épithélium cubique très bas a perdu tout caractère glandulaire, les cellules n'offrent plus trace de matière colorante spéciale dans leur protoplasma très atrophié, et ces cellules sont comme soudées en une seule lamelle continue. Dans les tubes du rein, au contraire, la cellule présente encore, dans le peu de protoplasma qui lui reste, quelques granulations de coloration spéciale qui sont comme le cachet de son caractère glandulaire, malgré l'atrophie énorme qu'elle a subie. C'est-à-dire, en un mot, que les épithéliums qui revêtent les alvéoles kystiques sont revenus totalement à l'état d'éléments indifférents, impossibles à différencier d'éléments de même forme dans un néoplasme quelconque.

Si l'on compare la structure intime des deux ordres d'épithélium, celui qui tapisse les tubes atrophiés du rein et celui qui revêt les alvéoles kystiques, on voit que, dans ce dernier, le noyau a acquis une prépondérance évidente. Il est très volumineux, muni de plusieurs nucléoles, à contours très accentués, et paraît doué d'une vitalité autrement considérable que le noyau de la cellule cubique du tube rénal, petit, caché au milieu des granulations qui encombrent encore le mince protoplasma qui l'entoure.

Il s'agit, en résumé, d'un foyer limité de dégénérescence spéciale du tissu rénal cirrhosé, caractérisée par la dilatation des tubes atro-

phiés de la substance corticale et l'aplatissement progressif de leur épithélium. Il est vraisemblable d'admettre que dans cette évolution, l'épithélium des tubes contournés, devenu d'abord cubique par le fait de la cirrhose, perd tout à fait ses caractères glandulaires et revient à l'état de cellule indifférente ; arrivé à cet état, il végète et s'étale en surface, comme le fait supposer l'apparence de vitalité au moins passagère des noyaux. A mesure que les cavités s'accroissent, elles occupent d'abord tout l'espace qu'elles peuvent dans le stroma préexistant de la cirrhose, les cloisons se régularisent et les alvéoles se comprimant mutuellement présentent une coupe anguleuse. Dans une période plus avancée, certaines loges paraissent s'accroître aux dépens des autres qui s'atrophient et ne resteront qu'à l'état de vestiges dans l'épaisseur des cloisons ; d'autres se fusionnent très probablement par rupture de leurs cloisons, comme semblent en témoigner les sortes de moignons flottant dans les grands kystes. De toute façon, il y a une tendance évidente à la fusion des alvéoles en un seul au centre de la tumeur.

D'autres observations apprendront peut-être si, dans une période plus avancée, un grand kyste central s'était formé par confluence ou atrophie des autres, le processus kystique de la périphérie ne peut pas s'arrêter, et ce grand kyste unique s'entourer d'une véritable capsule fibreuse par refoulement des petits alvéoles environnants. Et comme deux hypothèses ne coûtent pas plus qu'une seule, on peut se demander également si le processus kystique ne peut pas se continuer, de façon à convertir tout le rein en une série de poches, véritable rein kystique. Ce qu'il y a de certain, c'est que, bien que ce foyer apparent à l'œil nu fût le seul sur les deux reins, il y avait d'autres foyers microscopiques de la même dégénérescence. Nous pouvons supposer qu'il y en avait un certain nombre de disséminés dans les organes, car sur les quelques fragments qui ont servi à étudier les petits adénomes sous-capsulaires, nous avons trouvé par pur hasard deux de ces foyers visibles seulement au microscope. Nous signalons seulement leur existence qui a son importance, sans en donner une autre description qui ne ferait que répéter la précédente. Qu'on se figure seulement sous la capsule, des petits territoires où un certain groupe de tubes contournés ont subi la transformation caractéristique que présente la figure Ii planche 2, dans sa zone périphérique.

Pour terminer cet exposé, disons qu'aucun des alvéoles, ni petit n grand, ne contient de blocs mucoïdes ou colloïdes.

II

Observation n° II.

Cirrhose granuleuse du foie. Dégénérescence kystique partielle [1].

Il s'agit d'une femme de 55 ans, cuisinière, et avouant volontiers son penchant pour la boisson. Elle serait malade depuis trois mois seulement. Il y eut d'abord des troubles gastriques, des vomissements, puis des saignements de nez répétés. Ascite peu considérable; ictère graduel et assez intense au moment de la mort. Dans les derniers temps, il y eut de l'œdème considérable des membres inférieurs, et il survint des ecchymoses multiples sur l'abdomen. Les urines n'étaient pas franchement biliphéïques et ne contenaient pas d'albumine.

Autopsie.

Le foie pèse 1,200 grammes. (Ce poids est assez considérable pour un foie de cirrhose atrophique, mais il faut tenir compte du poids du liquide contenu dans tous les kystes.) Il est très granuleux et présente le type macroscopique de la cirrhose annulaire à gros grains. Pas de coloration biliaire spéciale. La capsule épaissie entoure les granulations de larges anneaux fibreux.

A la surface de l'organe, il y a une dizaine de kystes transparents, faisant une saillie variable sous la capsule épaissie qui leur sert de paroi. Leur volume varie de celui d'un noyau de cerise à celui d'une noix.

A la coupe, même aspect typique de cirrhose annulaire très avancée. En sectionnant l'organe, on trouve une cinquantaine des mêmes kystes petits et gros, disséminés dans tont le foie.

Tous ces kystes, tant superficiels que profonds, contiennent un liquide séreux transparent. Les uns sont unis, les autres multiloculaires, d'autres subdivisés par des cloisons très incomplètes. Dans certaines loges, on trouve un peloton grumeleux, blanchâtre, sur la constitution duquel nous reviendrons.

La paroi des kystes est absolument lisse, brillante, à sa surface interne. Elle est épaisse, résistante, et se continue en dehors avec les travées cirrhotiques qui sillonnent le parenchyme environnant. Aucun kyste ne présente d'orifice sur un point quelconque de sa paroi.

Rien de spécial à noter au niveau du hile. Pas de calculs. La vésicule contient une quantité notable de bile presque incolore. Les deux *reins* sont durs à la coupe.

[1] Cette pièce intéressante a été mise gracieusement à notre disposition par notre collègue et ami Galissard de Marignac.

Examen microscopique.

A. — Le liquide des kystes examiné à l'état frais ne montre quedes détritus granuleux en petite quantité, et des débris de lamelles épithéliales très aplaties.

B. — Nous avons dissocié un de ces pelotons d'apparence fibrineuse, ou mieux chanvreuse, recueilli dans l'intérieur d'un kyste gros comme un noyau de cerise. C'est un amas de fibrilles et de faisceaux de tissu conjonctif, avec des capillaires sanguins, mais surtout avec des quantités de fins canalicules biliaires anastomosés. Nous verrons plus loin l'importance de ce fait.

C. — Avant d'aller plus loin dans le détail de la lésion spéciale du foie, nous devons dire quelques mots de la lésion générale qu'on y rencontre.

1. — La lésion générale du foie est une cirrhose très avancée. Comme on peut le voir sur les figures 5, 7 et 12, planches 2 et 3, c'est une cirrhose annulaire des plus nettes (nous employons le mot *annulaire* qui n'indique que la forme de la cirrhose sans rien préjuger de sa nature).

Les travées conjonctives fort épaisses, criblées de canalicules biliaires préexistants et de nouvelle formation, circonscrivent des îlots de tissu hépatique le plus souvent arrondis. En beaucoup de points, le tissu conjonctif pénètre les îlots sous forme de lanières étroites qui les dissocient en îlots secondaires. Très fréquemment des petits territoires ainsi circonscrits subissent en masse compacte la transformation de leurs trabécules hépatiques en néo-canalicules biliaires.

2. — Les vaisseaux sanguins n'offrent pas de lésion spéciale qui mérite d'être particulièrement signalée; rien de plus ni de moins que ce qu'on voit dans toute cirrhose annulaire.

3. — Voies biliaires. Dans tout le foie (nos coupes portent sur une trentaine de régions différentes), il y a une angiocholite chronique très manifeste. Elle nous a paru bien plus intense que celle qui existe toujours dans ces sortes de cirrhoses. Tous les canalicules biliaires des petits espaces portes sont dilatés, gonflés de bouchons épithéliaux; leur paroi est épaissie et se présente sous forme d'un anneau fibreux bien plus large et plus brillant qu'à l'état normal. Toutes les subdivisions interlobulaires sont manifestement dilatées aussi et remplies de cellules en desquamation. Dans les espaces portes plus considérables, on constate aussi les mêmes lésions sur les canaux biliaires plus volumineux (*fig.* 5, *pl.* 3).

En résumé, la lésion spéciale que nous allons étudier maintenant s'est développée dans un foie atteint de cirrhose granuleuse, de forme annulaire au microscope, se caractérisant, par une production énorme de néo-canalicules biliaires dans les travées fibreuses, avec une angiocholite intense généralisée à tout le système excréteur de la bile.

D. — *Des kystes que contient le foie.* — Les plus grands kystes sont uniloculaires en général. Profonds ou superficiels, ils sont ainsi constitués : la paroi est formée d'une couche interne, lisse, très dense, de faisceaux fibreux entrecroisés avec quelques noyaux dans leurs intervalles. En dehors, cette couche se continue sans ligne de démarcation anatomique avec le tissu cirrhotique du foie très condensé et refoulé au voisinage. Toutes les travées conjonctives viennent se confondre avec cette paroi. L'extension progressive du kyste a seulement dérangé plus ou moins l'ordination des îlots du parenchyme cirrhosé qui sont souvent aplatis et fusiformes, à grand axe parallèle à la surface du kyste. Les canalicules biliaires ou préexistants ou de nouvelle formation s'étendent jusque sur la paroi même du kyste.

Cette paroi est tapissée d'une seule couche d'épithélium pavimenteux. Vu de champ, c'est un liséré avec noyaux saillants souvent vésiculeux ; vu de face, c'est une mosaïque irrégulière.

Les kystes multiloculaires sont construits exactement de la même façon quant à leur paroi. Mais de celle-ci s'élèvent des cloisons complètes ou incomplètes, d'épaisseur variable, formées de tissu conjonctif. Sur les faces libres de ces cloisons existe la même couche de tissu fibreux condensé, tapissée d'épithéliums; dans l'intervalle de ces deux couches, le tissu est moins dense, et sur les cloisons épaisses, on trouve des vestiges de canalicules biliaires atrophiés.

Plus les kystes sont petits, moins aplati est l'épithélium qui les revêt; les cellules, toujours sur un seul rang, se rapprochent de plus en plus de la forme cubique.

Telles sont les seules données que fournit l'étude de ces kystes parfaits. Les uns sont uniloculaires, les autres multiloculaires à cloisons imparfaites, les premiers n'étant certainement que le résultat de la confluence des derniers.

D'où proviennent ces kystes?

Leur origine doit être cherchée sur les régions du foie privées de kystes parfaits. Parfois, à l'œil nu, sur la section des fragments de l'organe, on trouve des petites taches blanches du volume d'une tête d'épingle ou d'un grain de millet. Si l'on pratique des coupes sur ces régions, voici ce que l'on peut constater (*fig.* 7, *pl.* 3).

Au milieu du tissu cirrhosé, dans l'épaisseur d'une travée du tissu conjonctif, il y a un petit foyer non enkysté qui ressemble à la coupe d'un angiome caverneux. Il est formé d'alvéoles anguleux, enchevêtrés, limités par des cloisons fibreuses assez épaisses. Toutes les cavités sont tapissées d'une seule couche d'épithélium cubique, dont les corps cellulaires paraissent soudés ensemble. Cet épithélium ne diffère que par sa régularité de celui que contiennent les canalicules biliaires interlobulaires les plus fins. Les figures 9 et 10, planche 2, montrent les différents détails de structure. Aucune cavité ne contient de blocs colloïdes colorés en jaune ou en vert.

La dénomination d'*angiomes caverneux biliaires* nous paraît par-

faitement applicable à ces petits foyers d'altération épithéliale. On dirait, en effet, qu'il s'agit d'un angiome ordinaire dont les sinus, au lieu de contenir du sang, sont simplement des néo-canalicules biliaires dilatés et anguleux.

Si l'on examine la périphérie de cette plaque (V. *fig.* 8, *pl.* 2), il paraît évident que les alvéoles épithéliaux représentent simplement des dilatations de canalicules biliaires de nouvelle formation, tels que ceux qui criblent le reste des travées fibreuses.

A la surface du foie, immédiatement sous la capsule, on trouve aussi des foyers de dégénérescence kystique tout à fait semblables (V. *fig.* 6, *pl.* 3).

On peut saisir encore plus à son début l'altération précédente. La figure 7, planche 3, montre en K un petit groupe de canalicules biliaires en voie de dilatation.

Mais la chose est encore bien plus évidente sur la figure 11, planche 2, par exemple:

On y voit entre deux débris de lobules hépatiques la tranformation progressive des trabécules sécrétantes en pseudo-canalicules biliaires, et parmi ces derniers quelques-uns sont déjà dilatés et présentent une couche unique d'épithélium très régulier.

Il résulte de l'étude de ces diverses lésions, la démontration évidente de la formation des nodules d'apparence angiomateuse aux dépens des canalicules biliaires de nouvelle formation.

Rien de plus facile maintenant que de comprendre le passage des petits foyers (*fig.* 6 et 7, *pl.* 3) à l'état de kystes parfaits. Ceux-ci se forment soit par la dilatation exagérée d'un alvéole par rapport aux autres qui s'atrophient par compression, soit par confluence des alvéoles entre eux et destruction des cloisons interposées. Il est probable que ce dernier mode d'évolutions préside au développement du plus grand nombre des kystes, car nous avons vu que les petits kystes étaient souvent multiloculaires; que deviennent dans ce cas les cloisons intermédiaires? On en trouve parfois des vestiges dans ces sortes de pelotons fibreux que nous avons décrits plus haut. Nous avons vu que par dissociation on y trouve des fibrilles conjonctives et des vestiges de canalicules biliaires atrophiés. Ce fait a donc son importance, car il est la démonstration de la confluence des alvéoles kystiques pour la formation des kystes parfaits. A mesure que les cavités deviennent plus grandes, les parois se condensent, le contour du kyste s'arrondit et devient régulier, refoulant et aplatissant autour de lui le parenchyme cirrhosé; en même temps, l'épithélium de revêtement devient de plus en plus pavimenteux.

En résumé, les kystes se développent par la confluence des alvéoles épithéliaux de petits nodules d'angiomes biliaires, qui résultent eux-mêmes d'une dilatation des canalicules biliaires de nouvelle formation dans l'épaisseur des travées de la cirrhose.

Que deviennent ces kystes une fois formés?

Nous connaissons au moins une de leurs terminaisons. On trouve, en effet, sur les coupes, quelques productions kystiques également, mais qui diffèrent des autres par ce fait que ce sont des kystes à contenu organisé.

La figure 12, planche 2, représente un de ces kystes.

La paroi est la même que pour les autres, en tant que structure intime, elle est encore plus dense, presque homogène; il n'y a plus d'épithélium de revêtement. Le kyste est plein. La cavité est occupée par un tissu fibrillaire parsemé de noyaux, se confondant élément par élément avec les couches les plus internes de la paroi. Dans ce contenu fibrillaire il y a çà et là des capillaires sanguins, dont quelques-uns sont gonflés de fines granulations qui pourraient être des *microbes.*

Mais le cachet spécial de ces kystes pleins réside dans leur configuration extérieure. En effet, leur contour est festonné, et dans le parenchyme environnant, les lobules hépatiques persistants sont allongés, fusiformes, à grand axe perpendiculaire à la paroi du kyste. C'est exactement la disposition inverse qu'on voit dans les kystes à contenu séreux.

Ici le contour est circulaire, et les lobules du foie sont aplatis au pourtour, leur axe étant parallèle à la paroi du kyste. Il semble donc logique de regarder ces kystes solides comme des kystes séreux guéris, dont la paroi se rétracte et se plisse entraînant avec elle les îlots de cellules hépatiques. Quant au contenu organisé, il paraît être une émanation de la paroi. Dans une autre observation de dégénérescence kystique totale du foie et des reins, où il y a des productions semblables, nous avons cru saisir un rapport entre ce processus de guérison et l'irruption de caillots sanguins dans la cavité du kyste. Ici nous n'avons pu retrouver que des kystes complètement organisés.

III

Les deux observations précédentes peuvent se résumer de la façon suivante.

Un foie et des reins atteints de cirrhose avancée présentent des foyers de dégénérescence kystique développés aux dépens des éléments glandulaires modifiés dans leur structure par le fait même de l'existence de la cirrhose.

Ces deux productions du foie et des reins doivent être rapprochées, elles sont de même nature absolument, car à toutes deux s'appliquent les données suivantes de leur évolution.

Dans le foie et les reins, de par le fait de la cirrhose existante, un grand nombre d'éléments glandulaires perdent tous leurs *caractères fonctionnels,* leur épithélium par une série de modifications retourne à l'*état indifférent.*

Cet état indifférent peut n'être que passager, et faire place bientôt à une atrophie complète de ces éléments, comme il semble que ce soit la règle dans la cirrhose, où, dans le foie comme dans les reins, le tissu conjonctif nouveau est criblé de ces traînées d'éléments nucléaires, derniers vestiges des éléments glandulaires primitifs.

Mais, par une déviation à ce processus quasi normal, déviation dont la cause nous échappe dans son essence même cette phase transitoire devient le *moment* où ces épithéliums, ou mieux ces éléments vulgaires, végètent pour leur propre compte, sans qu'il persiste dans le produit qui résulte de cette végétation, aucun des caractères morphologiques et micro-chimiques rappelant l'état antérieur de ces épithéliums. Rien, si ce n'est leur siège, ne peut permettre d'affirmer qu'ils ont été d'abord des épithéliums fonctionnels du foie et des reins.

Ce qui prouve bien cet état indifférent, c'est que ces éléments peuvent végéter suivant divers modes.

Nous avons ailleurs décrit des tumeurs épithéliales (Adénomes du rein). Ici ce sont des kystes. Ce sont de véritables épithéliomas kystiques. Et nous voyons dans l'observation de cirrhose rénale, coïncider les adénomes multiples et les foyers kystiques. Dans un autre fait de kystes des reins, nous aurons l'occasion de décrire un mélange encore plus intime de ces deux lésions sur le même rein.

Pour le foie, il est évident que ces kystes doivent être placés à côté des *polyadénomes* de MM. Kelsch et Kiener, car ils se développent exactement dans les mêmes conditions et aux dépens des mêmes canalicules biliaires de nouvelle formation.

Pour le rein, cette observation vient ajouter un chapitre de plus à l'histoire des tumeurs qui se développent pendant le cours de la cirrhose rénale. Comme les épithéliomas métatypiques ce sont des accidents de cette cirrhose.

On peut émettre à côté de cette hypothèse d'un *processus épithélial primitif*, une autre théorie.

Il serait tentant en effet d'admettre que ces kystes sont des kystes par rétention. Nous devons constater que pour le rein, toute lacune kystique petite ou grande ne contenait que de la sérosité sans exsudat muqueux ou colloïde, et que pour le foie, on ne trouve de blocs colloïdes ou mucoïdes teints en jaune, que lorsque les sinus des angiomes biliaires présentent des renflements notables. En particulier, pour le foie, on ne trouve pas dans le canal central des trabécules hépatiques, ni dans celui des canalicules biliaires en voie de formation, ces blocs colloïdes verdâtres, tels que ceux qu'on a décrits dans certaines affections du foie, l'adénome, par exemple. Et, en présence de ce fait, on peut admettre avec autant de vraisemblance que la production des amas muqueux verdâtres qu'on trouve dans les *angiomes biliaires* se fait dans les ampoules des canalicules dilatés.

Ici nous devons nous arrêter dans la recherche de la pathogénie de ces kystes. Car, que l'on admette qu'il s'agisse d'une évolution primitive de l'épithélium autrefois glandulaire, ou que l'on suppose ce processus secondaire à des phénomènes de rétention dans un domaine donné du système excréteur, ces phénomènes de rétention soit biliaire soit urinaire sont si fréquents, qu'il faut toujours arriver á cette question sons solution plausible : pourquoi dans un cas sur des multitudes d'autres, cette évolution kystique se montre-t-elle ? C'ést là l'inconnu.

EXPLICATION DES FIGURES (Pl. 2 et 3.)

1° *Kyste du rein.*

Fig. 1. Pl. 2. Coupe verticale du foyer de dégénérescence kystique sous-capsulaire du rein.

R. Tissu rénal cirrhosé.

G. Glomérules.

C. Zone périphérique du foyer formée des alvéoles anguleux tapissés d'épithélium cubique aplati.

K. Cavités kystiques centrales tapissées d'épithélium pavimenteux.

PP'. Cloisons fibreuses souvent rompues en forme de moignons flottants.

T. Cavités plus petites dans l'épaisseur des cloisons ; quelques-uns de ces orifices sont des sections de vaisseaux sanguins.

Fig. 2. Pl. 2. Lambeaux d'épiphélium pavimenteux des grands avéoles, vus de face.

Fig. 3 Pl. 2. Epithélium encore cubique des petits alvéoles de la zône limitante du foyer.

Fig. 4. Pl. 2. Le même épithélium vu de profil, en place sur les cloisons.

2° *Kystes du foie.*

Fig. 5. Pl. 3. Coupe d'un grand espace porte du foie cirrhotique, montrant la forme de la cirrhose, et la lésion des voies biliaires.

VV. Branche de la veine porte.

A. Artères de l'espace.

BB. Gros canaux biliaires obstrués par des bouchons d'épithélium.

bb' Petits canalicules biliaires obstrués à paroi épaissie.

Fig. 6. Pl. 3. Petit foyer de dégénérescence kystique situé sous la capsule du foie.

C. Capsule du foie.

K. Dilatations kystiques des néo-canalicules biliaires.

Fig. 7. Pl. 3. Foyer de dégénérescence kystique situé au voisinage d'un espace porte dans l'épaisseur des travées conjonctives.

P. Dilatations kystiques des canalicules.

VV. Espaces portes.

K. Petit foyer commençant, dans lequel les néo-canalicules biliaires sont déjà un peu dilatés.

Fig. 8. Pl. 2. Bordure du foyer de dégénérescence kystique précédent (*P.*), à un plus fort grossissement.

A. Alvéoles formés par les néo-canalicules dilatés et tapissés de lamelles d'épithélium cubique très aplati.
B. Néo-canalicules biliaires du voisinage à peine modifiés.

Fig. 9. Pl. 2. Revêtement épithélial des alvéoles précédents, vu de profil.

Fig. 10. Pl. 2. Le même épithélium, vu de face. Les noyaux encore tassés s'écartent de plus en plus à mesure que les alvéoles s'agrandissent.

Fig. 11. Pl. 2. Montrant deux débris de lobules hépatiques envahis par le tissu conjonctif. Les trabécules hépatiques (*H*) se transforment sur place en pseudo-canalicules biliaires, dont quelques-uns se dilatent déjà pour former un petit foyer de dégénérescence kystique (*B.B'*).

Fig. 12. Pl. 2. Un kyste de guérison.

P. Paroi sinueuse du kyste.
T. Capillaire sanguin.
H.H. Ilots hépatiques à grands axes convergents vers la paroi du kyste.

DEUXIÈME PARTIE.

SUR UN CAS D'ANGIOMES BILIAIRES DANS LA CIRRHOSE DU FOIE,

Nous venons de rapporter l'histoire d'une cirrhose du foie accompagnée de kystes multiples dont nous avons trouvé l'origine dans les canalicules biliaires de nouvelle formation au milieu des travées fibreuses. Nous avons montré que les foyers nodulaires de néo-formation canaliculaire, avant d'arriver à l'état de kystes parfaits, passaient par une phase intermédiaire que nous avons désignée sous le nom de tumeurs angiomateuses biliaires, ou d'*angiomes biliaires*. Dans le fait que nous relatons maintenant, il s'agit d'angiomes biliaires en tout semblables aux précédents, développés en si grand nombre que les travées cirrhotiques du foie en sont presque garnies sur certaines régions; mais aucun de ces angiomes biliaires n'a subi de dégénérescence kystique vraie. L'altération évolutive qui s'est emparée des néo-canalicules biliaires s'est arrêtée partout au même degré, bien que, en certains points de l'organe, les productions épithéliales aient acquis des dimensions telles qu'elles méritent vraiment le nom de tumeurs.

Dans cet arrêt de l'évolution à un état intermédiaire, et dans la multiplicité de ces tumeurs accidentelles au milieu du foie cirrhotique, réside tout l'intérêt de cette observation.

Observation.

Cirrhose atrophique granuleuse. — Angiomes biliaires disséminés.

Il s'agit d'un homme d'une cinquantaine d'années, alcoolique, mort après avoir présenté tous les symptômes de la cirrhose atrophique du foie. Ascite énorme, avec ictère vrai.

A l'*autopsie*, on trouve : le foie très atrophié,rétracté, globuleux, à surface très granuleuse, gris jaunâtre, en un mot présentant un beau type de cirrhose de Laennec. A la coupe, pas de coloration biliaire spéciale. Rien à noter du côté du hile ni des grosses voies biliaires.

Rate volumineuse, cirrhosée.

Reins de volume au moins normal, durs à la coupe.

Examen microscopique.

Avant d'entrer dans la description des angiomes biliaires, nous devons décrire d'abord l'état général du tissu hépatique, c'est-à-dire le terrain sur lequel ils ont pris naissance.

1° *Cirrhose du Foie.* Bien que macroscopiquement le foie fût un type de cirrhose granuleuse, cependant,sur les coupes vues au microscope, la disposition du tissu conjonctif diffère notablement de celle qu'on observe dans la cirrhose dite annulaire. Ce n'est que çà et là que les îlots de parenchyme hépatique ont la forme arrondie.

La figure 13, planche 3, donne l'aspect le plus habituel des coupes. Ce que l'on peut dire de plus général sur cette cirrhose, c'est que les travées fibreuses sont presque toujours fort épaisses, à bords nets, et criblées de pseudo-canalicules biliaires en réseau ; souvent les cloisons conjonctives, au lieu de se rejoindre pour entourer les îlots de parenchyme hépatique, se terminent brusquement par une extrémité arrondie, sorte de tête de serpent présentant çà et là quelques fines languettes terminales. En dehors des cloisons, le parenchyme n'est pas dissocié par des tractus secondaires suivant la direction des divisions vasculaires, comme cela est si fréquent dans la cirrhose dite vasculaire sanguine. Sur toutes les coupes les canaux biliaires sont le siège d'une angiocholite intense.

Cette cirrhose présente une particularité très intéressante, qu'on retrouve dans toutes les parties de l'organe et consistant en ceci : sur le parcours des travées fibreuses, souvent au niveau de leurs intersections, et au voisinage des espaces portes, on voit une énorme plaque conjonctive, formant comme un nœud sur le trajet de ces travées. Ces plaques sont arrondies ou triangulaires, à contours très nets. Elles sont formées de tissu conjonctif comme les autres tra-

vées, mais dans leur épaisseur il existe un réseau de canalicules anastomosés, beaucoup plus net, plus vivement coloré que celui qui se voit dans les cloisons voisines. Souvent aussi le stroma fibreux qui contient ce réseau est riche en éléments nucléaires. Il semble que ces plaques résultent d'un processus plus aigu que le reste de la cirrhose. Enfin ces plaques représentent la coupe de foyers nodulaires; chacune d'elles ne se retrouve que sur quelques coupes superposées, tandis que les cloisons qui les touchent peuvent être suivies sur une série de coupes plus considérable. Il est facile de s'assurer que ces foyers nodulaires résultent de la transformation en masse de toute une région de trabécules hépatiques en pseudo-canalicules biliaires. Il suffit d'examiner pour cela les bords de plaques fibreuses, où l'on suit pas à pas cette transformation. La production de tissu conjonctif accompagne exactement cette mutation de l'élément glandulaire, sans jamais en dépasser les limites.

Nos dessins ne reproduisent pas ces plaques fibreuses de grandes dimensions quand elles siègent sur le bord des travées de la cirrhose, la figure 13, planche 3, ayant été faite à un autre point de vue, et il se trouve que la coupe ne présente pas une seule de ces plaques. Tels sont les caractères généraux de cette cirrhose. Les plaques fibreuses criblées de canalicules biliaires sont déjà un accident dans son histoire. Mais un autre accident plus intéressant, c'est une lésion secondaire de certains de ces canalicules biliaires de nouvelle formation. C'est cette lésion vraiment spéciale que nous allons décrire.

II. — *Angiomes biliaires*. — Nous avons déjà, dans une observation antérieure, établi l'origine et la structure de ces productions; tout ce que nous verrons dans le cas actuel vient confirmer ce que nous avons décrit antérieurement.

Cette lésion est très fréquente, la figure 13, planche 3, en montre 3 foyers disséminés en T, T' T".

Dans l'épaisseur des travées conjonctives, on voit en T. T" des groupes de canalicules dilatés, anguleux, vivement colorés, tapissés d'épithéliums cubiques réguliers. L'altération se produit en général sous forme de foyers arrondis, mais sans limite précise au début, car à leur périphérie on trouve des pseudo-canalicules de plus en plus petits, se confondant peu à peu avec le réseau canaliculaire atrophié que crible la travée conjonctive. Dans le foyer, dès qu'un canalicule présente une lumière notable, on voit son épithélium s'aplatir, et souvent, dans les sortes de culs-de-sac ainsi formés, il y a un bloc mucoïde coloré en vert brunâtre.

Dès que la dilatation est générale et plus marquée dans un de ces foyers, (T") les limites deviennent plus nettes; le stroma conjonctif devient plus homogène, dense, et forme au pourtour comme une capsule d'isolement. En même temps, de nombreux blocs verdâtres occupent les sinus épithéliaux dont le revêtement tend à devenir tout à fait pavimenteux.

Les trois foyers représentés dans la figure 13, donnent l'aspect habituel de tous ces petits angiomes biliaires disséminés au milieu des travées fibreuses de la cirrhose.

Mais ça et là sur les coupes, il y a certains de ces angiomes qui, par leurs dimensions, forment véritablement des tumeurs. Ces vastes foyers de dilatation canaliculaire paraissent avoir pour siège justement les plaques fibreuses décrites précédemment. Tantôt les gros angiomes sont accolés à une travée cirrhotique, tantôt ils forment un appendice sur le bord d'un espace porte. La figure 14, planche 2 représente un de ces derniers. Le nodule T est un angiome biliaire développé à la périphérie de l'espace dont on voit la veine porte, l'artère, et un des canaux biliaires. Ce nodule est immédiatement situé en dehors du tissu conjonctif de cet espace, car la limitte primitive est conservée et marquée par une ligne d'une teinte spéciale, en dedans du nodule. Il y a donc eu à ce niveau, un foyer nodulaire de transformation en masse des trabécules hépatiques en pseudo-canalicules biliaires; puis ceux-ci se sont dilatés pour former ce nodule angiomateux. Sa structure est, d'ailleurs, la même que celle des foyers que nous avons décrits dans une observation précédente :

Stroma fibreux, homogène, limitant des sinus irréguliers, tapissés d'épithélium cubique très bas. Souvent les dilatations contiennent des blocs verdâtres.

Nulle part sur nos très nombreuses coupes, nous n'avons trouvé un seul foyer, où l'altération dépassât la période d'angiome ; peut-être quelques-uns étaient-ils transformés en petits kystes véritables, mais s'il y en avait dans le foie, ils ont échappé à nos recherches.

Nous nous bornerons à cette description sommaire des angiomes biliaires dans ce cas, car, en eux-mêmes, ils ne diffèrent en rien de ceux que nous avons décrits dans l'observation précédente, à laquelle nous renvoyons pour les détails de leur structure.

Cette observation vient compléter l'histoire des kystes que nous avons précédemment décrits dans la cirrhose du foie.

Ces deux faits réunis à ceux qui ont été signalés par MM. Kelsch et Kiener et par nous-même dans les cas d'adénomes hépatiques, viennent enrichir l'histoire des altérations qui se produisent comme accidents pendant la néoformation des canalicules biliaires dans les cirrhoses.

L'évolution régulière étant l'atrophie graduelle de ces canalicules nouvellement formés, il résulte de cet ensemble de faits que nous connaissons quelques types de déviation à cette évolution d'atrophie :

1° Par la prolifération de leurs épithéliums, et leur végétation en sortes de culs-de-sac, ces néo-canalicules biliaires peuvent donner lieu à des *polyadénomes biliaires* (Kelsch et Keiner);

2° Par une évolution en surface, toute spéciale, de leur épithélium, ces néo-canalicules peuvent donner lieu à des tumeurs angiomateuses que leur dépendance du réseau biliaire doit faire dénommer des *angiomes biliaires*. Cette lésion qui paraît être assez rare, ou mieux qui a été rarement observés peut se montrer disséminée dans toutes les régions d'un foie cirrhotique, au milieu des travées conjonctives;

3° Une altération secondaire se produisant dans les précédents *angiomes biliaires*, altération caractérisée par la dilatation énorme de leurs sinus constituants, on a une troisième espèce de productions accidentelles, ce sont les *kystes biliaires*, dans la cirrhose.

Dans le chapitre suivant, nous verrons tout l'intérêt que présentent ces faits pour l'étude de la dégénérescence kystique du foie coïncidant avec les reins kystiques de l'adulte [1].

EXPLICATION DES FIGURES (Pl. 2 et 3.)

Fig. 13. Pl. 3. Coupe d'ensemble montrant l'aspect général de la cirrhose.
F. Tissu hépatique.
C. Travées conjonctives de la cirrhose.
V. Veine porte d'un grand espace porte.
A. Artère du même espace.
B. Canalicule biliaire du même espace.
N.N. Faisceaux nerveux.
P. Petits espaces portes.
T.T'.T''. Trois petits foyers de production d'angiomes biliaires aux dépens du réseau des canalicules dont sont criblées les travées conjonctives.

[1] Depuis que nous avons écrit la présente note, nous avons trouvé des quantités de ces petits angiomes biliaires dans des foies atteints de cirrhose à élément biliaire prédominant. Ces nouveaux faits ne prêtent à aucune considération spéciale, mais ils prouvent que cette lésion n'est pas rare quand on la cherche.

Fig. 14. Pl. 2. Montrant un gros angiome biliaire bien développé, accolé au bord d'un grand espace porte dont on aperçoit l'artère principale.

F. Tissu hépatique.

A. Sinuosités de l'artère principale de l'espace.

T. L'angiome biliaire, avec ses sinus anguleux tapissés d'épithélium presque pavimenteux, au milieu d'un stroma conjonctif homogène et vivement coloré.

(*A suivre.*)

IV

ÉTUDE SUR LES CHANGEMENTS SUBIS PAR LE SYSTÈME NERVEUX DANS LA LÈPRE,

Par les D[rs] **Georges HOGGAN** et **Frances-Elizabeth HOGGAN**
(de Londres).

Planches 4, 5 et 6.

Nous nous proposons de présenter les résultats d'une série de recherches faites par nous pendant l'année 1879 sur ce que l'on appelle souvent la dégénération du système nerveux dans la maladie à laquelle les Anglais donnent le nom de lèpre orientale, à cause de sa fréquence aux Indes anglaises et dans les pays avoisinants, mais que l'on trouve également dans chaque quartier du globe, et que l'on connaît généralement mieux sous le nom d'*éléphantiasis Græcorum*.

Nous avions d'abord l'intention de traiter de ces changements comme de la dégénération des nerfs dans la forme anesthésique de la lèpre, parce que des cliniciens éminents qui avaient fait une spécialité de l'étude et du traitement de la lèpre nous avaient assuré que les deux formes de la lèpre, c'est-à-dire la forme anesthésique et la forme tuberculeuse étaient parfaitement distinctes, et qu'elles devaient ainsi être étudiées séparément. Avant que nos recherches ne fussent terminées, nous nous vîmes cependant forcés, par l'évidence fournie par le microscope sur l'état des tissus dans ces deux formes réputées distinctes, de reconnaître qu'elles ne sont toutes deux que des phases accidentelles ou temporaires, dépendant de la position plus ou moins superficielle dans la peau des dépôts des cellules dites lépreuses qui forment sur les troncs nerveux des tumeurs qui les compriment lorsque

ces dépôts sont situés dans l'hypoderme, et des tumeurs tuberculeuses lorsqu'ils sont situés immédiatement au-dessous de l'épiderme. Le clinicien a souvent affaire à des cas où il y a anesthésie complète sans que l'on puisse distinguer à l'œil nu un seul tubercule; et de l'autre côté il y a des cas qui sont, selon toute apparence, des cas tuberculeux simples où l'anesthésie n'existe point, ainsi qu'une troisième catégorie de cas qui offrent une forme mixte, et qui sont aussi répandus que les deux autres formes.

Le matériel qui servait à nos études paraissait offrir les types de ces trois conditions spéciales. Notre premier cas était apparemment un type de la forme anesthésique. A l'époque de la mort, quinze ans après le commencement de la maladie, toute la surface du corps était devenue anesthésique, sans qu'il y parût un seul tubercule. Grâce cependant à l'art photographique et à la circonstance qu'il existait des observations du malade en question publiées par divers dermatologistes qui lui avaient donné des soins, il fut prouvé qu'à une époque donnée sa figure avait été parsemée de tubercules qui avaient disparu plus tard, ce qui démontre que la forme tuberculeuse et la forme anesthésique avaient prédominé à des époques différentes pendant la durée de la maladie, et qu'elles n'en étaient, pour ainsi dire, que des conditions accidentelles ou temporaires. Ce malade ayant donné des ordres qu'on nous livrât son cadavre aussitôt après son décès, nous eûmes ainsi une occasion des plus favorables pour une bonne observation microscopique.

Notre deuxième cas fut, au contraire, envisagé à l'époque de la mort, treize ans après le début de la maladie, comme un cas purement tuberculeux. Nous ne pouvions obtenir de la malade aucune histoire claire de symptômes anesthésiques, quoique le microscope nous fournît après la mort l'évidence de l'anesthésie dans le domaine de certains nerfs déterminés; ce qui coïncidait, du reste, avec les renseignements fournis plus tard par la famille, indiquant l'existence de plaques anesthésiques au début de la maladie. Le cadavre de cette malade fut également mis à notre disposition par le mari immédiatement après la mort.

Notre troisième cas est un enfant dans la phase initiale de la maladie, chez lequel la forme anesthésique et la forme tuberculeuse sont bien marquées, celle-ci sur la figure, et celle-là dans une plaque sur la cuisse. Ce cas montre clairement comment la position profonde ou superficielle des cellules lépreuses avait causé ces deux formes séparées dans un même individu.

L'observation plus détaillée de chacun de ces trois cas sera rapportée plus loin; nous voulons seulement ici, au début de notre étude, passer brièvement en revue notre matériel, et dire l'effet qu'il a eu de nous empêcher de traiter des changements survenus dans les nerfs comme s'ils étaient particuliers à l'une ou à l'autre forme de la maladie.

Nous ne pouvons guère parler dans cette étude de l'aide reçue des recherches antérieures sur les changements qui surviennent dans le système nerveux pendant le cours de cette maladie, car, quoique ces changements aient été souvent étudiés, nous n'avons trouvé aucune recherche faite sur ce sujet depuis l'introduction de l'acide osmique, lequel est pour ce genre de recherches un réactif indispensable, ou après la découverte par Ranvier des segments interannulaires mononucléés servant d'insulateurs au nerf actuel. C'est aux travaux de Ranvier, de Waller, de Rémak, de Mayer, d'Engelmann et d'autres que nous devons les règles et les indications qui nous ont guidés dans cette recherche; c'est surtout au professeur Ranvier, le maître en histologie de l'un de nous, qui a reçu de lui ses premières leçons dans l'histologie du système nerveux, au collège de France, que nous devons les connaissances spéciales qui nous ont fait entreprendre ce travail. Nous croyons pouvoir nous dispenser de donner ici un long historique sur cette question, vu que les travaux des spécialistes ne serviront pour la plupart qu'à nous faire voir des labeurs stériles et des opinions erronées.

Steudner déclare que les changements que l'on rencontre dans les nerfs, dans la lèpre, sont dûs à une « inflammation interstitielle » dont nous ignorons la signification exacte.

Daniellsen et Boeck disent que les nerfs sous-cutanés sont épaissis par des dépositions, *sur les surfaces extérieures* des

filaments nerveux, ainsi qu'à leur intérieur, de substance lardacée, et ils ajoutent que c'est assurément là le produit d'une névrite.

Vandyke Carter parle également des changements survenus comme d'un résultat de névrite, laquelle produirait une substance claire, probablement de nature albumineuse, qui se trouve déposée entre les tubules nerveux. De plus, il constate que « l'affection des nerfs est aussi spécifique que tout autre changement lépreux », et il nie avoir trouvé « aucune « trace de la désintégration ou dégénération graisseuse des « tubules nerveux, sur leur longueur, soit au centre, soit « vers la périphérie, telle qu'elle a été décrite par Waller et « d'autres comme ayant lieu après la section d'un nerf ».

Ce qui complique plus que toute autre chose l'étude des changements .subis par les nerfs dans la lèpre, c'est le fait intéressant et important de la lutte incessante pour l'existence que l'on rencontre chez les fibres individuelles, même renfermées dans le même faisceau, lutte qui ajoute à l'observation des difficultés sérieuses. Au fur et à mesure qu'une fibre ou qu'une portion de fibre succombe et dégénère, la fibre à côté dans le même faisceau peut se trouver en voie de régénération, après avoir elle-même subi une dégénération préalable, de sorte qu'il est possible de rencontrer sur une longueur d'un centimètre d'un nerf enlevé à une partie convenable toutes les phases de la dégénération et de la régénération de la fibre nerveuse. Chaque fibre subit apparemment le même processus un grand nombre de fois. Ainsi les phénomènes se rencontrent tellement mêlés qu'il en résulte une difficulté extrême de suivre séparément l'ordre régulier de leur apparition. Ce serait même impossible dans bien des cas de s'assurer lequel des phénomènes avait précédé les autres, si les faits établis par les observateurs déjà cités ne nous servaient pas de guide.

Nous faisons remarquer que les descriptions que nous allons donner des phases de dégénératien et de régénération dans la lèpre, tout en s'accordant plus ou moins avec les résultats cités, laissent voir cependant des différences à l'égard de la suite et de l'enchaînement des phénomènes et de leur

rapport entre eux. Ces différences résultent de la longueur de la période, mesurée en années, qu'a duré, pour ainsi dire, l'expérience, et en partie de la disparition entière des éléments nerveux qui peut s'ensuivre. Lorsqu'une lésion expérimentale d'un nerf a été pratiquée, on rencontre des phénomènes divers selon que l'on examine le bout central ou le bout périphérique des nerfs coupés, et il y a, en outre, certains phénomènes traumatiques causés par la blessure qui ne sont point représentés dans la lèpre. Ainsi donc, il y a lieu d'espérer que l'étude de cette maladie puisse servir à contrôler les conclusions tirées des observations faites sur les animaux sains.

Pour plus de concision, et afin d'éviter des longueurs ennuyeuses, nous nous dispenserons dans bien des cas de donner les explications reçues des phénomènes que nous aurons à décrire. Pour tous ces détails, nos lecteurs voudront bien s'en rapporter aux excellentes *Leçons sur l'histologie du système nerveux* de Ranvier, dont nous adoptons autant que possible la nomenclature. Au lieu d'indiquer cette nomenclature, nous nous bornerons à figurer sur la figure 14 à l'état normal les divers éléments du système nerveux dont il sera fréquemment question dans notre mémoire. Quoique cette figure ait été spécialement dessinée pour montrer les premières indications de la dégénération des nerfs dans la lèpre, elle n'en contient pas moins à leur état normal presque tous les éléments dont nous devrons entretenir nos lecteurs. De cette façon nous espérons éviter la confusion et l'inexactitude.

Nous prévenons d'avance nos lecteurs que non seulement l'on doit s'attendre à trouver des portions d'un même nerf, à la même époque, subissant la dégénération, et d'autres portions de la même fibre en voie de régénération, mais que l'on doit s'attendre également à une irrégularité très grande, non seulement à l'égard des conditions des mêmes nerfs chez divers malades, mais aussi à différentes époques et dans les régions différentes du corps. Ce sont là des faits très importants pour l'explication de certains phénomènes, et surtout pour l'exclusion de certains éléments d'une part spéciale, dans la production des changements opérés dans les nerfs, puis-

qu'on est loin de trouver les mêmes symptômes et les mêmes apparences microscopiques chez tous les malades.

Les nôtres, au nombre de trois, nous offrent respectivement le type des périodes extrême, moyenne et initiale de la maladie.

OBSERVATION I. — T. S. C., le premier, ou le cas extrême, naquit à Connemore, sur la côte du Malabar, d'un père anglais et d'une mère irlandaise. Le père habitait l'Inde depuis l'âge de dix-huit ans, et la mère depuis l'âge de quatorze ans. La mère dit l'avoir nourri elle-même, que ce fut un nourrisson bien développé, qu'il fut vacciné, et que la vaccination eut un développement régulier, quoiqu'elle ne sût indiquer la source du vaccin. Il avait eu la rougeole étant encore tout jeune. A l'âge de huit ans, l'enfant devint chétif et délicat, et à l'âge de dix ans on l'envoya en Irlande pour y faire son éducation. Trois ans plus tard, il eut, pendant les vacances d'été, une fièvre exanthémateuse que l'on avait prise pour la scarlatine. Il était alors seul à la pension, et on n'y avait constaté l'existence d'aucune épidémie. Quatre mois plus tard, c'est-à-dire dans l'hiver qui suivait la première attaque de la scarlatine supposée, le malade commençait à ressentir des fourmillements ou des picotements dans les bouts du petit doigt et de l'annulaire de la main droite. La sensation nouvelle s'étendait ensuite le long du côté ulnaire de l'avant-bras jusqu'au-dessus du coude. L'été suivant, il eut une seconde attaque de soi-disant scarlatine semblable à la première; mais toutes deux n'étaient probablement autre chose que les premières manifestations de la maladie. Quelques semaines plus tard, le picotement cessa, et la partie de la peau, jusque-là hyperesthésique, devint anesthésique. Au bout de quelques mois des phénomènes semblables se firent observer dans les jambes. Deux ans après la première éruption exanthémateuse, le malade observa pour la première fois un épaississement de la peau au-dessus du sourcil droit, et avant Noël il s'y était développé un tubercule. Un autre tubercule se forma bientôt au-dessous de l'œil droit, et six mois après leur première apparition la figure tout entière était parsemée de tubercules. Plusieurs petites plaques épaissies portant des

tubercules (?) se seraient montrées à la partie postérieure et supérieure des deux cuisses; elles perdaient peu à peu leur proéminence; mais, dès leur origine, ces plaques étaient dépourvues de sensibilité. Trois ans après l'apparition de la première éruption exanthémateuse, le bras et la main gauches furent pris de la même manière, et vers le même temps une atrophie des muscles du pouce de la main droite devint sensible. Un an plus tard, la main et le bras droits tout entiers avaient une coloration brune, tandis qu'au bras gauche on ne voyait que des décolorations irrégulières dont l'étendue variait depuis la grandeur d'un pois jusqu'à celle d'une pièce de cinq francs. Partout où l'on remarquait une décoloration, la sensibilité était entièrement perdue. Les symptômes empiraient toujours en hiver, et les rechutes ou les progrès de la maladie avaient toujours lieu dans cette saison-là, tandis qu'en été la maladie restait stationnaire ou s'améliorait. Neuf ans après le début de la maladie, le malade croyait constater une amélioration sensible; l'anesthésie de quelques-unes des surfaces prises s'était fragmentée en petites plaques, au lieu d'être continue. Le nez s'était cependant considérablement aplati, et les conjonctives étaient devenues plus opaques. A l'époque de la mort, qui eut lieu à l'âge de 29 ans, la maladie avait duré quinze ans et elle avait fait des ravages affreux. Le jeune homme, grand de six pieds, n'était plus qu'un petit monstre décrépit, d'environ quatre pieds, auquel il fallait couper les tendons des muscles fléchisseurs, afin de pouvoir l'étendre dans son cercueil. La sensibilité avait presque complètement disparu de toute la surface du corps. Les deux cornées étaient blanches et opaques, et il était aveugle depuis trois ans. Il pouvait cependant distinguer entre un jour clair et l'obscurité, ce qui indiquait probablement que les nerfs optiques étaient restés intacts, et qu'il n'y avait de pris que le système cuticulaire de la cornée. L'odorat n'existait plus, et à l'endroit où devait se trouver le nez, il n'y avait plus qu'un trou béant. Sa voix s'était éteinte; l'ouïe avait disparu d'un côté, et de l'autre elle s'était beaucoup affaiblie. Le goût s'était diminué, quoiqu'il eût encore du plaisir à sucer des bonbons et à manger des fruits. Dans cet état déplorable, le malade avait vécu pen-

dant plusieurs années, une intelligence vivante dans un corps presque mort; il avait, en effet, l'esprit singulièrement éveillé jusqu'à la fin, et il s'intéressait d'une façon très intelligente à sa maladie, qu'il avait étudiée à fond. Il s'ingéniait surtout à lui trouver une étiologie probable, et entre autres histoires, il nous raconta qu'étant tout jeune il jouait aux Indes, avec des enfants de couleur de son âge, avec une espèce de noix qui portait des épines dont ils se blessaient le dos de la main, souvent jusqu'à en tirer le sang. Quelques-uns de ces enfants étaient des fils de lépreux, et ainsi une infection directe du sang n'était point impossible! — Le malade laissa des ordres qu'on nous fit appeler aussitôt la mort survenue, et que l'on mît à notre disposition le corps tout frais, afin que nous pussions en étudier les tissus encore vivants.

Observation II. — Notre second cas était un cas léger quant aux progrès faits dans la dégénération du système nerveux par la maladie à l'époque de la mort, et sous plusieurs rapports la malade présentait un contraste frappant avec le malade précédent. Décédée presqu'au même âge, la maladie n'avait duré que onze ans, de sorte qu'aucun des sens spéciaux n'était altéré. Son intelligence était si faible, probablement par l'effet de la maladie, que nous ne pouvions obtenir d'elle qu'une histoire imparfaite et fort peu exacte. M. D. naquit à Bangalore en 1819. Sa grand'mère maternelle était de race hindoue pure, tandis que sa mère était de race mêlée. Son père était anglais de naissance et de race. M. D. avait été vaccinée dans son enfance, mais elle ignorait la source du vaccin. Sa mère l'avait nourrie. Elle n'avait jamais entendu parler de lépreux dans le voisinage de l'endroit où elle avait été élevée, et dans sa famille il n'y avait point, qu'elle le sût, de lépreux. Un an avant sa mort elle affirma n'avoir jamais eu ni symptômes anesthésiques, ni picotements ou fourmillements dans les extrémités. Si on la piquait avec une aiguille, on constatait cependant qu'au nez la douleur était presque nulle, mais que la sensation variait un peu d'un point à l'autre. Du côté ulnaire du tiers inférieur de l'avant-bras droit la sensibilité était abolie, et il n'y en avait que fort peu du côté cubital. Si l'on piquait la partie dorsale du doigt

auriculaire, de l'annulaire et du médius de la main droite, la malade n'accusait point de douleur, mais il y avait un peu de sensibilité à l'index, et la sensibilité du pouce paraissait normale. Les doigts de la main gauche donnaient des résultats semblables, mais la sensibilité à la douleur ne paraissait point diminuée à la surface palmaire de tous les doigts. Nous devons cependant ajouter que la malade était tellement hébétée que ses réponses à nos questions n'étaient point satisfaisantes et sûres, et puisque des examens cliniques subséquents ne confirmaient point les symptômes anesthésiques, nous aurions rejeté ces notes sans la confirmation complète apportée plus tard par l'examen microscopique.

La malade disait un peu vaguement que sa maladie avait commencé par la formation de tubercules; après sa mort, cependant, le mari rapporta que, peu de mois après leur mariage, des plaques décolorées étaient apparues au front, mais qu'elle n'y faisait point attention, quoique sa mère parût s'en inquiéter beaucoup. C'étaient probablement des plaques anesthésiques, bien que, jusqu'à l'heure de sa mort, nous l'eussions considérée comme un cas de lèpre tuberculeuse simple.

Des examens nombreux du sang avec le compte-globules de Malassez donnaient une moyenne de 3,983,200 hématies, et de 9,570 leucocytes au centimètre cube, soit un de ceux-ci à 416 de celles-là, une proportion qui peut être considérée à peu près normale. Le cadavre de notre malade, de même que celui du premier malade, fut mis à notre disposition aussitôt après la mort.

Observation III. — Notre troisième malade vit encore, et il se trouve dans une période peu avancée de la maladie. E. N., âgé de 7 ans, est né aux Barbades en 1872. Son père et sa mère, ainsi que ses aïeux et aïeules, quoique nés également aux Barbades, étaient de race anglaise, et sa mère l'a nourri elle-même. A l'âge de 5 ans, une éruption rose, semblable à celle de la scarlatine, se montrait sur son corps. Plus tard, la teinte rosée faisait place à une teinte brun-clair qui persiste toujours, et en août 1879, on eût dit une poussière de brique rouge frottée sur la peau, plus à certains

endroits qu'à d'autres, et surtout sur la surface postérieure du tronc, sur la partie externe du bras gauche, au niveau des omoplates, et à la partie supérieure du bras droit. Au centre de la fesse gauche, on voyait une plaque (la seule de ce genre qui se trouvât sur le corps) de la grandeur et de la forme d'une noix de cachou, d'une teinte blanche, anémique selon toute apparence, et entièrement dépourvue de sensibilité, même lorsqu'on y enfonçait une aiguille jusque dans le tissu sous-cutané. Toute cette partie était entourée d'une zone de peau à pigmentation foncée qui variait depuis un jusqu'à deux centimètres de largeur. Cette zone était hyperémique, hyperesthésique et un peu élevée au-dessus du niveau de la plaque anesthésique qu'elle entourait, et de la peau saine à son extérieur. A cet endroit, nous enlevâmes un petit morceau de peau s'étendant depuis la peau saine jusqu'au centre de la portion anesthésique; nous en ferons plus tard la description détaillée (fig. 23). Nous nous bornerons, pour le moment, à noter que nous avons reçu par rapport à cette plaque les mots suivants écrits sur un bout de papier: « Lorsque *les plaques* apparaissaient aux cuisses, elles étaient d'abord plus petites et moins foncées; elles avaient également des contours moins bien définis. Les plaques apparaissaient d'abord aux cuisses, plus tard à la figure. »

Les plaques sur la figure sont des tubercules caractéristiques, au nombre de cinq, situés sur le menton et sur la joue gauche. Ils sont de la forme et des dimensions d'une petite fève, d'une teinte violacée, et élevés considérablement au-dessus du niveau de la peau environnante, et ils semblent être plutôt hyperesthésiques que le contraire. On voit aux jambes plusieurs endroits gros comme un demi-franc, d'une teinte rosée. Ce sont les restes de tubercules portant des vésicules qui sont entièrement distinctes des catégories de plaques précédentes, et dans lesquels la sensibilité paraît être normale. Les mains et les pieds sont enflés, et on trouve partout de l'engorgement et de l'induration des ganglions lymphatiques.

Les nerfs ne paraissent nulle part hypertrophiés, et à part ce que nous avons déjà noté, la sensibilité paraît normale,

quoique le petit malade donne à une question directe la réponse qu'il éprouve quelquefois des fourmillements ou des picotements aux doigts, lesquels cependant ne sont peut-être dus qu'à la pression exercée sur les nerfs lorsqu'il est couché sur le bras.

L'examen du sang, pris dans les portions anesthésiques de la peau, donnait une moyenne de 3,572,800 hématies et de 8,272 leucocytes au centimètre cube, soit un de ceux-ci sur 432 de celles-là.

Pour la commodité de nos lecteurs, nous allons diviser autant que possible le système nerveux dans l'étude que nous nous proposons de faire des différentes apparences histologiques survenues dans le cours de la lèpre. Nous traiterons donc :

1° Du système nerveux central;

2° Des fibres nerveuses;

3° Des terminaisons des nerfs dans la peau.

I

SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.

En faisant l'autopsie de notre premier cas, nous enlevâmes avec soin le cerveau et la moelle épinière, vu les différences qui existaient entre les meilleures autorités sur la question de savoir si ces organes étaient ou n'étaient pas affectés dans la lèpre. A l'œil nu, le cerveau était parfaitement sain. Il était gros et d'une consistance ferme lorsqu'on le coupait en différents sens. Les cavités étaient normales, ainsi que les méninges. La moelle épinière présentait cependant une tout autre allure. Elle s'offrait à notre vue au dedans des méninges extraordinairement grosse et lourde, et lorsqu'on la divisait avec les gros ciseaux, il fallait employer une force considérable, on eût dit une corde. L'aide qui la coupait remarqua qu'il avait enlevé plus de mille moelles, mais jamais une qui ressemblât à celle-ci. Nous nous attendions donc à y trouver des changements microscopiques distincts. En ouvrant les

méninges le long de la moelle, nous trouvons la dure-mère épaissie d'une façon anormale, et entre la dure-mère et la moelle se voient des couches d'un tissu gélatineux pouvant être séparé en lames minces. Nous tendons quelques-unes de ces lames entre nos anneaux histologiques, et nous les préparons par l'argent, l'or, et les réactifs colorants ordinaires. Nous en trouvons la formation quelque peu semblable au mésentère, présentant à la surface des groupes de cellules endothélioïdes et dans leur substance des fibres élastiques et des cellules étoilées. Parfois elles rappellent l'apparence réticulée de l'épiploon, mais elles n'offrent point d'autres particularités dignes d'être notées.

Les racines antérieures et postérieures des nerfs, ainsi que leurs ganglions, sont normales à l'œil nu. Des coupes transversales de la moelle n'offrent non plus rien d'anormal ; tous les éléments en paraissent de dimensions, de couleur et de consistance naturelles. Nous prenons par trois fois des portions de moelle aux régions cervicale, dorsale et lombaire, et nous les plaçons respectivement dans des solutions d'acide picrique, d'acide chromique et d'acide osmique. Après les avoir fait convenablement durcir, nous faisons des coupes nombreuses de toutes ces portions, nous les colorons diversement, et nous en faisons des préparations, dont chacune fut soigneusement comparée, à bien des reprises, à des coupes d'une moelle saine prise aux mêmes régions. Comme résultat de cette comparaison, nous devons constater que tout y paraissait être parfaitement normal.

Il a été affirmé par des autorités dans la lèpre, que les cellules nerveuses de la moelle sont diminuées, et récemment encore Tscheriew démontrait devant la Société de biologie de Paris l'atrophie des cellules nerveuses. Ayant lu cela, nous cherchions de nouveau à vérifier le fait sur nos coupes en les comparant à des coupes de moelle normale, mais sans pouvoir y distinguer aucune différence. Nous sommes donc arrivés à la conclusion que, dans notre cas extrême, les éléments nerveux de la moelle n'étaient point envahis, et, jusque-là, nous nous trouvons d'accord avec Hanssen, Carter et d'autres. Mais, de l'autre côté, nous sommes loin de vou-

loir infirmer les opinions de ceux qui tiennent que la moelle est quelquefois affectée, qu'il y a, par exemple, une diminution des cellules nerveuses. Rien ne serait plus injuste que de conclure, d'après un certain nombre de cas, qu'un changement n'eût jamais lieu, et surtout dans une maladie comme celle-ci, où la plus grande irrégularité existe quant aux parties envahies et à l'étendue des lésions rencontrées, comme cela se voit fort bien dans nos deux premiers cas, dont le premier avait perdu les sens spéciaux, tandis que l'autre les avait conservés tous.

Dans notre première observation, il est dit que trois ans après le commencement de la maladie, une atrophie des muscles du pouce droit commençait à se faire voir. Nous avons vérifié cela sous le microscope, mais nous avons trouvé qu'au centre de chaque muscle, il existait toujours un certain nombre de petits fascicules dont les fibres striées restaient intactes. Il nous paraît donc probable que si le malade eût vécu encore un certain temps, ces muscles, ainsi que bien d'autres qui étaient en voie de dégénération, auraient disparu et que, par conséquent, les fibres nerveuses qui leur appartenaient auraient dégénéré par suite de l'abolition de leur fonction. Ainsi, cette dégénération s'étendant au tractus tout entier aurait amené la disparition dans la moelle des cellules motrices, et, de cette façon, nous serions arrivés aux changements qui ont été déjà décrits ailleurs.

Il ne nous reste plus à dire, par rapport au système nerveux central, que, ayant vérifié dans notre premier cas qu'aucune lésion n'existait dans la moelle, il ne nous parut pas nécessaire de faire de nouveaux examens microscopiques des éléments nerveux du cerveau, où il aurait été presque impossible, vu l'imperfection de nos connaissances actuelles, de distinguer des lésions peu accusées, quand même elles y auraient existé. De plus, dans notre second cas, nous nous sommes dispensés d'examiner le système nerveux central par les deux raisons suivantes : d'abord, nous fiant à tort aux caractères cliniques observés, nous croyions avoir affaire à un cas de lèpre tuberculeuse simple sans symptômes nerveux ; puis, nous basant sur les résultats de notre étude minutieuse

de notre cas extrême, nous croyions inutile d'enlever les organes de l'axe cérébro-spinal dans un cas relativement léger. En tout cas, nous aurions eu peu de chance d'y trouver des lésions, car nous n'avons trouvé dans aucun des grands troncs nerveux que nous avons examinés un signe quelconque de dégénération au-dessus du niveau du coude, ce qui rend fort improbable des lésions existant à un niveau bien supérieur.

II

FIBRES NERVEUSES.

Les fibres nerveuses sont le siège des changements les mieux définis, et c'est là aussi que s'opèrent, selon nous, les lésions primitives qui causent l'anesthésie lépreuse.

Les apparences que l'on trouve après la mort, à l'œil nu, ont été si souvent décrites, que nous ne rapporterons que brièvement celles que nous avons observées, afin de mieux faire ressortir leur relation avec les apparences microscopiques minutieuses notées. Dans notre cas n° 1, les racines des nerfs étaient, comme nous l'avons déjà dit, apparemment saines, mais à mesure que les nerfs se rendaient aux extrémités ils s'épaississaient considérablement. Les nerfs médians et ulnaires avaient au poignet plus que le double de leurs dimensions ordinaires, et il en était de même des rameaux plus petits. L'épaississement des nerfs médians et ulnaires remontait jusqu'aux coudes. Dans notre cas n° 2, nous ne distinguions d'abord à l'œil nu nul épaississement, ce qui s'accordait avec notre opinion erronée que c'était là un cas de lèpre tuberculeuse simple sans anesthésie. Des petites portions du nerf ulnaire du n° 1 furent enlevées et placées dans des solutions d'acide osmique et d'acide chromique. Le nerf ulnaire gauche tout entier du n° 2 fut enlevé, et des portions en furent traitées par les mêmes réactifs. En n° 3, nous ne pouvions distinguer en tâtant avec soin chez le malade, qui se trouvait encore dans la période initiale de la lèpre, aucune hypertrophie sensible des nerfs, bien que le nerf ulnaire fût anor-

malement sensible au toucher dans la région du coude. La petite portion de peau déjà mentionnée comme ayant été enlevée à la plaque anesthésique, fut soumise à une injection interstitielle d'acide osmique, pratiquée avec beaucoup de soin jusqu'à saturation complète de tous les tissus. Cette portion nous a fourni plus d'une soixantaine de coupes, lesquelles, étudiées microscopiquement, ne laissaient voir nulle trace d'un nerf à myéline, et n'accusaient en aucune manière la présence de myéline fragmentée. (*Voyez* fig. 23.) Nous croyons donc pouvoir affirmer que non seulement les nerfs y avaient dégénéré, mais que leur myéline avait complètement disparu, par l'effet de la résorption. Cette opinion repose sur des bases plus solides que l'évidence négative de l'absence de la myéline, car jamais jusque-là l'injection interstitielle de l'acide osmique, dans les cas nombreux où nous l'avons pratiquée, n'a manqué de nous donner un grand nombre de fibres nerveuses noircies qui remontaient à travers la peau. L'injection ne laissait rien à désirer sous aucun rapport, et l'on voit à *n*, fig. 23, un funicule mince coupé en travers et situé au milieu d'un groupe de cellules adipeuses noircies d'une manière intense par l'acide osmique. Ce funicule a dû renfermer au moins quatre fibres à myéline, qui ne sont plus représentées que par du tissu gélatineux, et qui n'a laissé derrière lui aucune trace de myéline.

Un examen microscopique attentif des coupes transversales des nerfs épaissis provenant du n° 1, a démontré que l'épaississement pathologique dépendait presque entièrement d'une déposition, soit de cellules, soit de tissu gélatineux ou fibreux entre les funicules composant un tronc nerveux. Dans les parties moins avancées, c'étaient surtout des cellules lépreuses, tandis que, dans les formations plus anciennes, celles-ci paraissaient avoir cédé le pas à du tissu fibreux, dont les fibres se rangeaient longitudinalement entre les funicules. Cette distinction à faire entre les phases plus anciennes et les phases plus récentes est importante par rapport à plusieurs des tissus, comme nous le verrons plus tard.

Des coupes transversales du nerf ulnaire du n° 2, faites à huit niveaux différents, entre le poignet et l'aisselle, ne décé-

laient aucune augmentation de tissu intra ou péri-funiculaire, ni aucune déposition notable de cellules lépreuses. Ce qui est cependant assez curieux, c'est que la branche dorsale du nerf ulnaire s'était épaissie par une déposition de cellules lépreuses entre les funicules aussitôt après avoir quitté le tronc principal pour passer vers la main. Ce dépôt, montré à fig. 19, occupait plus de place que le funicule lui-même, et ce fut d'abord le microscope qui nous le révéla, bien que plus tard nous le vérifiions à l'œil nu. C'est à propos de ce nerf que nous disions tout à l'heure qu'à l'autopsie nous n'avions point trouvé d'épaississement à l'œil nu, et que ce résultat négatif nous avait confirmés dans l'opinion erronée que c'était un cas de lèpre tuberculeuse simple.

Un autre fait très important à noter, c'est qu'un état avancé de dégénération des fibres nerveuses appartenant à ces funicules ne se montrait qu'au-dessous du bord supérieur du dépôt cellulaire dans cette branche du nerf, ce qui prouvait que les notes sur l'état anesthésique du dos de la main prises lors de la première entrevue avec la malade étaient correctes. Le démenti ainsi donné par le microscope au diagnostic de lèpre tuberculeuse simple se répéterait peut-être dans bien d'autres cas de soi-disant lèpre tuberculeuse, si l'on avait plus souvent recours à l'examen histologique, et l'on serait forcé d'y reconnaître également les caractères anesthésiques.

Dans n° 1, les nerfs qui se rendaient à la surface palmaire des doigts avaient entièrement disparu, et leur place fut occupée par des fibres gélatineuses solides, disposées cependant entre les lamelles circulaires primitives du tissu périfuniculaire, de façon à être facilement reconnues comme en fig. 18. Les fibres des nerfs ulnaires et médians situées au poignet, quoiqu'elles fussent dépourvues de myéline, se rencontraient souvent creuses, et elles avaient de nombreux noyaux de la forme ovalaire qui caractérise les changements dégénératifs, ainsi que quelques-uns des noyaux allongés en forme de bâtonnet qui caractérisent les premières phases de la régénération. Plus haut, on voyait dans la région du coude des nerfs en pleine activité de dégénération et de régénération dans toutes leurs différentes phases, côte à côte avec un cer-

tain nombre de nerfs sains et un grand nombre de nerfs complètement dégénérés. Encore plus haut, et aussi à l'endroit où les nerfs se joignaient à la moelle, les fibres paraissaient normales à peu d'exceptions près.

Dans le n° 2, comme l'on aurait pu s'y attendre, les changements étaient moins avancés. Nous n'en avons point trouvé dans les nerfs qui appartenaient à la surface palmaire des doigts, et les fibres qui se rendaient aux corpuscules du tact et aux corpuscules de Pacini se rencontraient intactes dans des centaines d'exemplaires. Ainsi que nous l'avons déjà dit, la branche dorsale du nerf ulnaire commençait à faire voir des changements dégénératifs aussitôt qu'elle eût quitté le tronc principal, et, à un centimètre au-dessous de ce point, la plus grande partie des fibres contenues dans le funicule avaient dégénéré, quoique les tubes conservassent encore leurs cavités ainsi qu'un grand nombre de noyaux (*fig.* 17). Les autres coupes transversales du nerf ulnaire montraient que les fibres renfermées dans des funicules nombreux étaient pour la plupart normales. Les rares et légères exceptions qui se rencontraient dans un seul funicule appartenaient probablement toutes à l'une des branches cutanées qui quittent le nerf dans l'avant-bras. C'est d'après l'une de ces coupes que la figure 14 a été dessinée; elle représente les altérations initiales dans la dégénération des nerfs.

Nous voici maintenant en état d'énumérer les changements dégénératifs minutieux qui ont lieu dans les fibres nerveuses. Nous commencerons par les nerfs à myéline, avec la prévision que nous ne saurions distinguer les uns des autres les nerfs moteurs et les nerfs sensitifs; nous ne saurions non plus préciser les nerfs sensitifs qui se rendent respectivement aux corpuscules de Pacini, aux corpuscules du tact ou aux terminaisons dans l'épiderme. Pour le moment, il importe peu auquel des organes terminaux se rendent les nerfs si, comme nous le supposons, le point lésé est situé sur le cours d'un fascicule nerveux. En ce cas, la totalité des nerfs, au-dessous du point lésé, partageraient le même sort, quel que fût leur organe terminal. Cette manière de voir est certainement justifiée dans notre cas n° 1 par la destruction complète des

nerfs se rendant aux muscles, aux corpuscules de Pacini et aux corpuscules du tact dans la main, tous ces organes terminaux ayant dégénéré par suite de la destruction antérieure de leurs nerfs à un niveau supérieur dans le bras.

Nous avons traité les nerfs à myéline par la plupart des réactifs connus, mais nous allons diriger l'attention, d'une manière toute spéciale, sur ceux qui furent traités par l'acide osmique et teints par l'hématoxyline et le carmin. Les changements que nous allons tracer ont lieu en même temps dans plusieurs des éléments composant la fibre nerveuse, et ils ont une durée plus ou moins longue. Ils nécessitent ainsi un grand nombre de dessins illustratifs. Nous nous bornerons cependant à un nombre relativement restreint de dessins choisis avec soin que nous offrons comme types des périodes plus importantes seules. Ces dessins ont été tous faits à la chambre claire, et dans les exemples où les nerfs n'avaient pas un cours droit, nous avons enlevé les nerfs à la planche, et au moyen d'incisions faites avec jugement aux angles et aux courbures, il nous a été possible d'aligner les dessins, de façon à représenter dans la même planche plusieurs nerfs parallèles les uns aux autres.

Afin de donner un criterium pour les nerfs dégénérés, nous avons représenté, figure 1, un nerf parfaitement sain, situé dans un fascicule de nerfs en voie de dégénération. Plusieurs des nerfs voisins avaient deux fois son diamètre et possédaient des segments deux fois aussi longs, tandis que, d'un autre côté, plusieurs d'entre eux étaient plus petits dans toutes leurs dimensions.

La figure 2 montre les premières phases de la dégénération déjà assez avancées et caractérisées par des changements dans au moins quatre éléments, à savoir : 1° Dissociation du cylindre-axe ; 2° gonflement du protoplasma qui forme la couche externe (gaine de Schwann) et la couche interne de Mauthner (fig. 34, *pim*) ; 3° segmentation de la myéline ; 4 segmentation et reproduction du noyau segmentaire avec infiltration granuleuse de sa couche protoplasmique. L'ordre suivi par ces divers changements n'est pas toujours le même. Il varie plus ou moins, suivant l'ordre de fréquence des dégé-

nérations répétées, ainsi que nous l'expliquerons plus loin. Toutefois, l'ordre que nous donnons peut être accepté comme la règle générale.

D'abord, il y a destruction du cylindre-axe. Nous serons cependant forcés d'en remettre la description à plus tard, quand nous aurons achevé de donner la description de la destruction des autres éléments, à cause des difficultés spéciales inhérentes à cette partie de notre étude, et aussi parce que cet élément ne peut être étudié sur des préparations traitées par l'acide osmique, et parce que notre description différera essentiellement des résultats obtenus au moyen de recherches expérimentales. La priorité de destruction du cylindre-axe dans cette période initiale est indiquée sur la figure 14 préparée à l'acide osmique. Bien que les nerfs *ca* y montrent distinctement leurs cylindres-axes, les nerfs *dca* montrent tout aussi distinctement que les leurs ont disparu, tandis que les gaines de myéline restent encore intactes. C'est là une preuve que le cylindre-axe est détruit avant la dissociation de la myéline. Plus tard, nous en fournirons cependant une démonstration plus complète.

Passons maintenant au second élément, les couches protoplasmiques de Mauthner (Ranvier), l'une située entre la myéline et la gaine de Schwann, l'autre entre la myéline et le cylindre-axe. Pour le moment, nous ne ferons que suivre d'autres histologistes en faisant observer que le gonflement de la couche externe constitue l'un des premiers signes de la dégénération ; et nous pouvons même admettre avec eux que ces conditions résultent primitivement du gonflement de la couche externe de protoplasma. Ce gonflement est bien représenté dans sa première période, figure 13, en ce qui concerne la région du noyau segmentaire *sn*, et l'on peut comparer *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, avec *a*, portion normale. A *d*, la myéline ne s'est pas encore fragmentée, quoique l'on y observe un gonflement considérable et du protoplasma et du noyau segmentaire à son intérieur, tandis qu'à *e*, on observe les premières indications de la fragmentation de la myéline. Cela nous amène à la considération des changements qui ont lieu dans le troisième élément, c'est-à-dire dans la myéline. Ces change-

ments sont connus depuis longtemps, puisqu'ils peuvent être facilement vérifiés sans préparation spéciale. Il est vrai que dans les préparations ordinaires montées en vernis ou en glycérine ils se dérobent à la vue, mais dans les préparations à l'acide osmique ils sont on ne peut plus distincts et démonstratifs, la substance blanche de Schwann, c'est-à-dire la myéline, étant colorée vivement en noir par l'acide osmique.

Nous voyons donc la myéline, après la destruction préalable du cylindre-axe et l'altération du protoplasma environnant, se fragmenter en segments, en cônes ou en cylindres de longueur inégale (*fig.* 13). Nous pouvons nous dispenser de traiter ici de la question des incisures de Schmidt qui sont censées déterminer la fission ; il suffira de constater qu'elle a lieu dans la lèpre comme ailleurs et qu'elle n'est point due à une action mécanique des aiguilles employées. La myéline se divise d'abord en des portions cylindriques longues ; la division se continue sur celles-ci jusqu'à ce qu'elles soient réduites en fragments nombreux, dont les uns deviennent ovalaires ou arrondis selon des lois naturelles bien connues. Toutes les phases de cette division sont bien représentées en figure 2, qui n'a pas besoin d'une description spéciale. On remarquera que les globules de myéline sont plus ou moins entourés d'une zone incolore, mais nous n'avons pu nous convaincre si elle consistait en une portion claire du protoplasma ou en une substance liquide de la même nature que celle que contiennent les cellules vacuolées. Nous nous bornons donc à enregistrer le phénomène, n'en ayant trouvé aucune note dans les travaux que nous avons consultés. Cette zone forme un contraste frappant avec le protoplasma granuleux que l'on rencontre si souvent dans cette période, et elle se voit surtout bien dans les préparations teintes par l'hématoxyline.

Pendant que le protoplasma se gonfle et que le quatrième élément, le noyau segmentaire se gonfle et se prolifère, la myéline, au contraire, se réduit en quantité par l'effet de la résorption, et les globules en deviennent et plus petits et moins nombreux (*fig.* 3 et 4). Un point spécial à l'égard de cette

résorption paraît avoir échappé à nos prédécesseurs, et, en effet, il ne peut être observé que sur une certaine longueur de nerf, renfermant plusieurs segments interannulaires, comme, par exemple, celle qui a fourni la figure 3, qui avait huit segments, bien que nous n'en ayons dessiné que quatre. Ce point, c'est la disparition préalable des globules de myéline des extrémités des segments, c'est-à-dire au voisinage des constrictions, tandis qu'ils persistent près du centre du segment, ou en d'autres mots, près du noyau segmentaire ou de l'endroit autrefois occupé par celui-ci. Nous ne saurions dire si cela résulte d'une résorption plus forte aux extrémités qu'au centre du segment, ou si c'est causé par la gravitation des globules de myéline vers le centre, la résorption étant égale partout. Nous ne faisons que noter ce phénomène, qui nous met à même de reconnaître dans cette période le nombre de segments dans une portion donnée de fibre nerveuse, quand même les constrictions interannulaires ont été oblitérées ou rendues méconnaissables, et que, le noyau segmentaire ayant proliféré, ses descendants sont éparpillés par toute la fibre.

Nous arrivons enfin au quatrième élément, le noyau segmentaire, chez lequel ont lieu les changements les plus intéressants de tous ceux qui s'observent dans le système nerveux. Les dimensions et les relations normales de cet élément sont données, pour la facilité de la comparaison, sur figure 1, et aussi sur figure 13, *a*, ce qui rend superflue la description de son histologie normale. Les premiers changements que l'on observe consistent en un certain gonflement et une certaine limpidité que l'on peut reconnaître en comparant *a*, figure 13, à *b*, *c*, *d*, *e*, *f*, de la même figure, qui montrent différentes phases degonflement interposées entre le noyau normal (*a*, *fig*. 1 et 13), et le noyau fort gonflé (*a*, *fig*. 2), lequel avait autrefois les mêmes dimensions que *a*, *fig*. 13, mais qui est devenu deux fois aussi gros que ceux-ci, et qui laisse voir deux gros nucléoles fort distincts à son intérieur.

La figure 2 peut être regardée comme un exemple démonstratif fort rare et d'une clarté presque diagrammatique. Si le

malade eût vécu un peu plus longtemps, le noyau *a*, figure 2, se serait divisé en deux, suivant des lois déjà connues. On voit cette phase à *b*, noyau segmentaire du même nerf, et dans le segment voisin d'*a*. Deux noyaux sont résultés de la fission du noyau segmentaire primitif à *b*, et ces deux noyaux se trouvent actuellement à une certaine distance l'un de l'autre. Si le processus avait continué, nous aurions vu une nouvelle fission dans chacun des deux noyaux à *b*, et, en effet, c'est ce que nous trouvons à *c*, où quatre noyaux occupent la place occupée jadis par le noyau segmentaire, et plus tard par ses deux descendants. Dans cet exemple, les quatre noyaux sont tout près les uns des autres, et l'on ne peut prédire jusqu'où le processus de division peut être poussé [1], car les noyaux qui en résultent se déplacent dans l'intérieur du tube nerveux, où ils sont dispersés par l'action du protoplasma. Lorsqu'on les trouve placés irrégulièrement (*fig.* 3, 4 et 5), il est impossible de préciser les segments qui leur ont donné naissance, et, puisque, avant que le segment interannulaire n'ait atteint le dernier terme de la dégénération, ces noyaux en quittent définitivement l'intérieur, il devient presque impossible de limiter ou d'observer la reproduction chez les descendants du noyau primitif segmentaire.

Cette préparation démontre que l'ordre des événements n'est pas strictement fixé. Ainsi, bien que *a* (*fig.* 2) ne se soit pas encore divisé en deux, son noyau voisin d'un côté, *b*, s'est divisé en deux, tandis que son voisin de l'autre côté s'est déjà divisé en quatre. Personne, que nous sachions, n'a jusqu'à présent insisté sur ce manque de régularité, que du reste on ne peut observer que sur des fibres d'une longueur considérable, et c'est pour cette raison que nous offrons des dessins de portions de nerfs longues, différant en cela de nos prédécesseurs, lesquels, s'ils ont pu préparer des portions longues, ce qui est fort difficile à faire sans les

[1] Dans une recherche subséquente sur la dégénération des nerfs dans la gangrène, nous avons trouvé une fibre nerveuse dans laquelle, au centre de trois segments, chaque noyau segmentaire avait produit jusqu'à quatorze noyaux. Ils étaient disposés en groupe, et ainsi il n'y avait pas lieu de s'y méprendre.



casser lorsque les nerfs sont á moitié dégénérés, ne les ont pas en tous cas reproduites dans leurs dessins.

Il y a lieu de conclure que, dans le nerf représenté dans figure 2, la segmentation de la myéline avait précédé tous les changements dont le noyau segmentaire est le théâtre, comme c'est évidemment le cas en figure 13. Il n'en est cependant pas toujours ainsi. Si nous nous rapportons à figure 12, dessin d'un nerf régénéré, nous verrons que chez deux de ses segments le noyau segmentaire s'est divisé, tandis que la myéline est restée entière, car ce que l'on observe dans le segment foncé plus âgé n'est probablement autre chose que des cassures causées par la traction mécanique des aiguilles employées pour la dissociation.

Cette tendance à se diviser du noyau segmentaire n'est pas seulement propre à la lèpre. Ranvier figure un phénomène semblable dans le segment terminal du bout central d'un nerf divisé dans le cours d'une lésion expérimentale. Cela n'explique pourtant pas cette apparence dans la lèpre, car nous le trouvons (*fig.* 12) dans deux segments du même nerf, et nous l'aurions pu trouver dans d'autres segments; mais nous n'avons conservé de ce nerf que ce seul fragment. Ces deux segments étaient séparés par un segment plus jeune que les deux autres, où l'on ne voyait aucun changement pareil, et tous les changements dont il s'agit avaient eu lieu dans un nerf qui se régénérait, et qui pouvait avoir subi à plusieurs reprises les changements de dégénération et de régénération.

Ce nerf avait aussi ceci de particulier, que les trois segments qui se régénéraient étaient d'âge différent, à en juger d'après leurs dimensions. Il est donc probable que l'explication de Ranvier est erronée, quoique nous n'ayons pas la prétention d'en substituer une autre. Ce n'est là qu'un exemple de plus de ce que nous avons déjà dit, c'est-à-dire que les phénomènes observés dans la lèpre doivent servir de contrôle aux conclusions tirées de lésions expérimentales. Quoi qu'il en soit, nous désirons seulement montrer que les changements qui ont lieu dans le noyau segmentaire ne suivent pas toujours un cours identique ou régulier dans la même

fibre ou dans différentes fibres, mais que cependant les apparences, vues sur figure 2, représentent la règle générale chez les fibres qui dégénèrent pour la première fois.

Nous arrivons maintenant à l'infiltration granuleuse qui paraît avoir lieu dans la couche protoplasmique dans laquelle s'enfonce le noyau segmentaire. C'est là un phénomène qui, selon nous, devrait être considéré dans le même connexus que les changements rencontrés dans les couches protoplasmiques de Mauthner, mais par respect pour les autres histologistes, nous l'avons remis jusqu'ici, parce que cela nous mène dans des controverses.

On sait que Ranvier envisage le segment interannulaire, qu'il fut le premier à découvrir, comme l'homologue de la cellule adipeuse, dans laquelle la matière adipeuse correspondrait à la myéline, le protoplasma à la couche externe de Mauthner, le noyau de la cellule adipeuse au noyau segmentaire, et la paroi de la cellule adipeuse à la membrane ou à la gaine de Schwann. Or, nous avons déjà publié une recherche sur la condition de la cellule adipeuse, et nous croyons avoir prouvé incontestablement que la paroi de la cellule adipeuse n'a point d'existence réelle. S'il en est ainsi, que devient son homologue, la gaine de Schwann? Nous hésitons à nous prononcer là où nos efforts les plus opiniâtres n'ont mené qu'à des résultats négatifs ; nous dirons cependant que nous n'avons pu établir aucune ligne de démarcation entre la gaine de Schwann et la couche externe protoplasmique de Mauthner. En eussions-nous trouvé, nous aurions certainement réclamé pour cette gaine avec son noyau enfoncé dans une couche protoplasmique, les caractères d'une cellule endothéliale, double chez certains poissons, comme il a été démontré par Ranvier, entourant l'homologue véritable de la cellule adipeuse dont la substance adipeuse, le protoplasma et le noyau seraient alors représentés respectivement par la myéline, les couches protoplasmiques de Mauthner, et, comme noyau, par le cylindre-axe.

Nous énonçons ces vues pour expliquer la manière de voir qui nous fait traiter du protoplasma autour du noyau segmentaire comme de quelque chose séparé du reste du protoplas-

ma segmentaire. Nous avons déjà indiqué que les changements rencontrés dans cette petite portion particulière du protoplasma ne consistaient pas seulement en un gonflement, mais qu'il s'y ajoutait une infiltration granuleuse de sa substance, qui ne devient visible que par le traitement à l'acide osmique suivi par le picro-carmin.

Les histologistes ne sont point d'accord sur la question de savoir si cette condition granulo-graisseuse doit être envisagée comme une condition normale chez l'homme. Personne ne conteste l'existence des granules protéides si communs dans le protoplasma, mais quelques-uns, tout en admettant la présence de granules graisseux à l'état normal dans le protoplasma qui entoure le noyau segmentaire dans les nerfs de grenouille, nient que ces granules existent normalement chez les mammifères. Quant à nous, nous n'avons jamais manqué de trouver ces granules graisseux, qui se colorent en brun par l'acide osmique,dans le protoplasma, dont il s'agit, dans les nerfs provenant de nos lépreux qui nous paraissaient parfaitement sains.

Dans les fascicules en voie de dégénération, ces granules se multiplient, et se constituent en boules ou en amas de boules qui semblent persister après que la myéline tout entière y a été résorbée. Il y a cependant une autre explication ou un autre mode d'origine de ces boules granuleuses, qui jusqu'ici n'a pas été même soupçonné, et que nous n'aurions jamais découvert si ce n'eût été certaines recherches que nous avons faites portant sur les modifications du cylindre-axe des nerfs altérés dans la gangrène. Nous eûmes alors le bonheur de trouver des terminaisons de cylindres-axes dans la zone gangrénée. Ces terminaisons subissaient à la fois une désintégration granuleuse et un gonflement interne, par la formation d'une substance claire qui donnait à la terminaison une apparence de vacuolation semblable à celle qui a lieu dans des cellules malades. Ces terminaisons granuleuses et vacuolées se continuaient plus haut avec un cylindre-axe sain, hyalin, et capable de se colorer, dont elles ne s'étaient point séparées comme d'habitude. A peu de distance de ces terminaisons granuleuses on rencontrait des petites masses globuleuses ou

ovalaires qui présentaient précisément les mêmes apparences granuleuses et vacuolées que les terminaisons elles-mêmes. C'étaient, à n'en point douter, des portions de cylindre-axe dissocié qui étaient en train de subir indépendamment le même genre de désintégration. Elles ne se colorent point par les réactifs ordinaires, mais lorsqu'on les traite par un excès d'acide osmique elles offrent l'aspect que reproduisent exactement les fig. 5, 6, 8, et 9, *ca*. La plupart des boules que l'on y aperçoit sont sans contredit les restes de cylindres-axes disparus.

Les boules granuleuses particulières, qui se développent au dedans des fibres de Rémak (fig. 21), sont probablement dues à des conditions semblables, et elles font penser à un élément quelconque analogue au cylindre-axe à l'intérieur de ces fibres.

Bien entendu, on ne peut tracer la connection des boules granuleuses avec le cylindre-axe que dans des préparations à l'acide chromique de nerfs colorés.

La duration persistante de ces boules granuleuses après la disparition de tous les autres éléments du nerf défunt, et en face de nerfs jeunes et en voie de régénération, est bien montrée sur figures 8 et 9, *ca*. Au bout du compte, elles disparaissent, elles aussi, par la voie de la résorption. Étudiées sur des préparations faites à l'acide osmique, on voit les boules granuleuses d'un noir intense devenir peu à peu moins foncées, par suite de résorption graduelle des granules qui se colorent, tandis qu'il reste toujours sur place une substance transparente, laquelle, après la disparition complète des granules, n'a plus l'air que d'un cercle transparent qui ne tarde pas à disparaître.

A mesure que les nerfs dégénèrent, leur lumière se rétrécit, et on observe la déposition d'une couche de tissu gélatineux à leur extérieur. Ainsi la destruction des fibres nerveuses composant un fascicule n'amène point pour le fascicule une diminution de son diamètre, puisque la perte occasionnée par la résorption de la myéline et par l'affaissement conséquent du nerf est compensée par la substance gélatineuse sus-men-

tionnée. Nous ignorons si cela a été observé et noté par d'autres observateurs dans les lésions expérimentales des nerfs faites sur les animaux. Nous n'avons pas vu non plus que l'attention ait été fixée sur le rapport normal du tissu gélatineux (tissu fibreux blanc) au même tronc nerveux à différents endroits, rapport qui pourrait expliquer sa présence dans certains lieux de prédilection et sous des conditions spéciales des nerfs dans la lèpre.

Nous avons observé que, dans les nerfs profonds, tel que l'ulnaire dans l'avant-bras, il y a peu ou point de tissu gélatineux entre les fibres nerveuses contenues dans le funicule (*fig.* 14), tandis que les mêmes funicules arrivés aux doigts en possèdent une quantité considérable interposée entre les différentes fibres nerveuses, comme cela se voit sur figure 20, qui représente un funicule sain pris de notre cas léger de lèpre. La figure 14, provenant de la même malade, peut être acceptée comme représentant avec fidélité la condition normale des nerfs profonds à l'égard du tissu gélatineux, car, bien que quelques tubes soient déjà entrés dans la période initiale de dégénération, ils ne sont pas encore affaissés, et ainsi il n'y a pas besoin de tissu gélatineux pour remplir un vide. Les lamelles du tissu péri-funiculaire *pt* sont encore normales en ce qui regarde la quantité, de même que le tissu interfuniculaire *ift*, lequel est toujours peu abondant et composé de fibres excessivement déliées.

La figure 16 reproduit une portion du même nerf dans la même région, provenant de notre cas extrême. Les fibres nerveuses ont disparu pour la plupart, à la suite de luttes régénératives prolongées. Le tissu péri- et interfuniculaire est resté normal, mais la place des nerfs est occupée par des bâtons de tissu gélatineux, quelquefois solides. (Voyez *tg*, où il n'y a plus aucun tube nerveux, *f*, où une ouverture étroite démontre la persistance du tubule nerveux, et *e*, où il existe encore des noyaux.) A d'autres endroits où l'on trouve des nerfs jeunes en voie de régénération, *i*, la différence de grosseur entre ceux-ci et leur prédécesseur est compensée par des couches gélatineuses.

L'apparence granuleuse des coupes transversales du tissu

gélatineux que l'on observera dans le dessin n'est autre chose qu'une reproduction plus ou moins bien réussie du fractionnement longitudinal produit dans ce tissu par l'acide osmique.

La figure 19 représente, sous un grossissement relativement faible, une coupe à travers la branche dorsale du nerf ulnaire, le même que nous avons déjà montré sur figure 14, mais deux centimètres plus bas. L'on y observe entre les funicules et autour d'eux une déposition de cellules lépreuses. L'on y observe aussi, ce qui mérite toute notre attention, que dans cette période de la maladie, les dépôts gélatineux n'occupent pas seulement l'espace au-dedans du tissu péri-funiculaire laissé vide par la disparition des nerfs dégénérés, mais qu'ils causent également un épaississement notable du tissu péri-funiculaire et qu'ils forment des masses et des couches de consistance tendineuse à divers endroits entre les funicules, de façon à rendre presque impossible la dissociation des fibres. Nous n'y avons pu constater aucune diminution des espaces intra-funiculaires, bien que l'on ne trouve sur figure 17 que deux fibres nerveuses là où existait autrefois un gros fascicule, à la place duquel on trouve seulement du tissu gélatineux, soit creux, soit solide, qui comble le vide laissé par les nerfs dégénérés.

Dans les fibres dissociées en voie de dégénération ou de régénération, nous avons éprouvé une grande difficulté à distinguer la gélatine du protoplasma lorsque nous nous servions du réactif colorant devenu classique, c'est-à-dire le picro-carminate d'ammoniaque, qui colore de même les deux substances. Lorsque, cependant, la préparation devait être examinée tout de suite, nous avons trouvé dans l'hématoxyline un auxiliaire précieux. Il est vrai qu'avec l'acide osmique l'hématoxyline ne donne pas de préparations persistantes. Elle colore diversement le tissu gélatineux et le protoplasma (*fig.* 4, 6, 8 et 9), mais les éléments nucléaires des nerfs traités par l'acide osmique deviennent tellement noirs au bout de quelques mois qu'il est impossible de les distinguer de la myéline. Par suite de la coloration différente prise par la gélatine et le protoplasma traités par l'hématoxyline, on voit sans peine, dans

les nerfs dégénérés, les dimensions ou la lumière de la cavité, lorsque celle-ci persiste entourée de tissu gélatineux, ainsi que la position des portions de protoplasma ou de la substance claire qui lui ressemble, soit autour des globules de myéline, soit autour des éléments nucléaires (*fig.* 4).

Le nerf qui est représenté sur figure 4 appartient à une période de dégénération ou de résorption bien plus avancée que les deux nerfs précédents. La myéline a disparu en grande partie, et elle n'y constitue plus l'objet principal. Les portions claires, globuleuses de protoplasma sont devenues très distinctes, et elles contiennent souvent des gouttelettes de myéline. On trouve aussi un grand nombre de noyaux, entourés en bien des cas de protoplasma, et répondant ainsi au type de la cellule individuelle.

Ranvier explique la présence de tant de corps cellulaires au-dedans d'un tube nerveux dégénéré par la supposition que, dans ses lésions expérimentales, les cellules migratrices soient entrées par l'extrémité coupée du segment ou de la gaine de Schwann. Nous avons déjà fait remarquer que cette explication ne peut s'appliquer à la lèpre, où le nerf n'a jamais été sectionné. Vu la multiplication sans cesse renouvelée qui a lieu dans ces corps nucléaires, il serait parfaitement inutile de réclamer la présence des cellules migratrices afin d'expliquer le grand nombre de noyaux ou de cellules à noyaux qui se rencontrent à l'intérieur du tubule en voie de dégénération active. Voici encore un point où la dégénération des nerfs dans la lèpre doit contrôler les résultats des lésions expérimentales.

Quoique les corps cellulaires dont il s'agit ici ne doivent pas être appelés cellules migratrices, si l'on comprend sous ce nom des cellules venues de l'extérieur du tube, nous croyons néanmoins qu'ils partagent les caractères et les fonctions des cellules migratrices, ou, en d'autres mots, que la prolifération des cellules fixes a résulté ici, comme elle résulte ailleurs, de la production de cellules embryonnaires ou migratrices. Ranvier a démontré que ces corps se déplacent dans le tube. Nous croyons, pour notre part, et ce serait là un point encore plus important, qu'ils abandonnent d'eux-

mêmes le tube nerveux dégénéré. C'est la seule explication que nous puissions donner du fait que, dans une période subséquente de dégénération, les tubules sont entièrement vides de noyaux, les nerfs n'étant plus représentés que par une fibre solide gélatineuse qui ne possède ni lumière, ni noyaux (*fig.* 17 et 18). Il est évident, puisque les noyaux nombreux ont disparu entièrement des fibres nerveuses, qu'ils ont été résorbés où qu'ils ont émigré ailleurs. Il n'y a aucune évidence d'une phase quelconque de résorption dans une seule de ces cellules ou de ces noyaux; nous sommes donc forcés d'admettre l'hypothèse de la migration, et de leur prêter les caractères des cellules migratrices.

La première phase, après celle vue sur figure 4, qui mérite de fixer notre attention est celle où la fibre nerveuse dégénérée ne possède plus de globules de myéline à son intérieur, mais où elle montre à des intervalles plus ou moins réguliers des noyaux ovalaires attachés à une petite quantité de protoplasma contenant quelques globules granuleux colorés en noir par l'acide osmique. On voit cela sur figure 5, quoique malheureusement le picro-carmin ne fasse pas bien ressortir la distinction entre ce qui est tissu gélatineux et ce qui est protoplasma. Cette distinction ressort mieux sur figure 6, où le nerf coloré par l'hématoxyline peut être envisagé comme une fibre dégénérée qui est sur le point de commencer le travail de la régénération. Elle se trouve en effet à mi-chemin entre la dégénération et la régénération, et elle porte en soi les caractères des deux périodes, c'est-à-dire qu'elle renferme des boules granuleuses et des noyaux en bâtonnet.

Arrêtons-nous ici un instant pour considérer une particularité importante que nous croyons être les premiers à signaler. Dans les nerfs en voie de dégénération, les noyaux qui résultent de la segmentation semblent toujours être plus ou moins arrondis ou de forme ovalaire. Dans les nerfs qui se régénèrent, les noyaux sont au contraire toujours allongés en forme de bâtonnet (*fig.* 9), et ils sont quelquefois même d'une longueur relativement considérable. Nous n'entendons pas dire que les noyaux ovalaires disparaissent et que les noyaux

allongés leur succèdent tout d'une pièce. Il se peut bien que ce soient les mêmes éléments altérés par la compression des parois du tubule nerveux, dont le calibre diminue progressivement pendant la dégénération, et forcés de prendre peu à peu la forme allongée. Quoi qu'il en soit, les deux formes semblent caractériser les deux conditions de dégénération et de régénération, et lorsque l'une succède rapidement à l'autre, on peut observer les deux genres de noyaux à la fois dans le même tube nerveux (*fig.* 8).

Avant de conclure la question de la dégénération des nerfs, étudiée sur les préparations dissociées qui font voir les nerfs sur une certaine longueur, disons quelques mots sur les phases initiales vues dans des coupes transversales, où l'on peut observer le rapport des tubes qui se dégénèrent avec les autres parties du même funicule. Cette phase initiale est bien montrée dans le funicule dessiné sur figure 14, et provenant du nerf à environ 2 centimètres au-dessus du point où la branche dorsale cutanée le quitte. Cette branche cutanée s'était épaissie et avait été comprimée par une déposition de cellules lépreuses et de tissu gélatineux (*fig.* 19).

Nous supposons que le funicule que nous allons étudier se continue avec les funicules dégénérés vus sur figure 19 ou avec quelques-uns d'entre eux, parce que plusieurs des fibres nerveuses qu'il renferme sont en train de subir les phases initiales de la dégénération, quoiqu'il n'y ait ni épaississement ni déposition de cellules lépreuses ou de tissu gélatineux autour d'aucun funicule à ce niveau. Au niveau de la portion épaissie de la branche dorsale (*fig.* 19), les nerfs sont pour la plupart complètement dégénérés, et quelques-uns (*fig.* 17) sont remplacés par des fibres ou des cylindres gélatineux solides. La conclusion naturelle à en tirer, c'est que les phases premières de dégénération, vues en figure 14, sont en continuité et en dépendance avec la dégénération complète qui a eu lieu 2 centimètres plus bas. De l'autre côté, il faut tenir compte de l'opinion d'observateurs nombreux, que la dégénération ne s'étend pas dans un nerf sectionné plus haut que la première constriction annulaire au-dessus de la lésion.

La coupe dessinée sur figure 14 est au moins 50 segments interannulaires au-dessus du point comprimé de la branche dorsale vue sur figure 19. Nous éprouvions d'abord une perplexité naturelle à nous rendre compte de ces signes de dégénération observés à une telle distance du point lésé; mais nous avons eu récemment des preuves non douteuses que si la non-continuité de la dégénération est la règle suivie dans les cas de lésion expérimentale, elle ne l'est certainement pas dans les lésions non traumatiques chez l'homme. Nous avons examiné, il n'y a pas longtemps, les nerfs d'un cas de gangrène de la jambe où, après bien des rechutes, une ligne de démarcation s'était enfin formée au-dessus de laquelle la jambe avait été amputée. Sur des portions des nerfs entamés, tant au-dessus qu'au-dessous de la ligne de démarcation que l'on voyait aussi distinctement sur le nerf que sur la peau, à une distance de 2 1/2 centimètres de celle-ci, nous avons trouvé, après traitement préalable par l'acide osmique et l'acide chromique, un grand nombre des nerfs dans un état de dégénération active. Ainsi, quelle que fût la règle suivie dans la dégénération due aux lésions expérimentales, dans notre cas de gangrène la dégénération s'était étendue à une distance considérable, quoique nous ne fussions pas en état de préciser cette distance au-dessus du point lésé.

Cette preuve précieuse de l'étendue de la dégénération des nerfs dans une autre maladie confirme donc notre manière d'envisager les phases initiales de dégénération vues sur figure 14, c'est-à-dire qu'elles sont les conséquences de la dégénération plus avancée qui a eu lieu 2 centimètres plus bas, dans le même nerf. D'autres coupes nous ont montré que la dégénération ne s'étendait pas beaucoup plus haut.

L'absence du cylindre-axe dans les fibres *dca* démontre que l'opinion de Ranvier, suivant laquelle le cylindre-axe ne dégénérerait point du côté central d'une lésion, aura probablement besoin d'être modifiée, au moins en ce qui concerne les lésions non-traumatiques.

Nous voici arrivés au terme de la dégénération des nerfs sans myéline. Nous avons vu que si le processus s'accomplit sans arrêt, il se termine en laissant à la place de la fibre nerveuse détruite une fibre solide de tissu gélatineux. Voyez figure 18, provenant de notre cas extrême; figure 17, provenant de notre cas léger; et figure 23, provenant de notre cas initial de lèpre.

Il est cependant rare que la dégénération procède ainsi sans interruption jusqu'à sa période ultime. En général, pendant la première période et avant que la cavité du tube ne soit remplie par du tissu gélatineux, un travail de régénération se prépare. Nous en avons un exemple en figure 6, où l'on voit, à la partie supérieure ou centrale du tube *a*, les boules granuleuses et les noyaux qui appartiennent au processus de dégénération qui vient de se compléter. Ces boules et ces noyaux deviennent cependant plus rares à mesure que nous descendons le tube, et à son extrémité périphérique *b*, on ne voit sur une distance assez considérable aucun noyau, et il ne s'y trouve qu'une ou deux petites boules granuleuses. En même temps, d'après l'allongement de la plupart des noyaux que l'on voit au dedans de la cavité encore persistante, il est évident que la régénération est sur le point de commencer. La figure 8 représente un nerf en voie de régénération, où l'on observe toutefois une grande quantité de boules granuleuses et de noyaux résultant de la dégénération antécédente, qui n'ont pas encore été résorbés. Cette condition est fréquente dans les lésions expérimentales, et elle a été notée par d'autres histologistes.

On voit, sur figure 8, un segment grêle au milieu d'un amas de boules granuleuses et de noyaux *a*, qui se continue plus haut avec une série de segments jeunes, dont deux, à côté l'un de l'autre dans le même tube, s'observent à *d*. C'est là également une condition fréquemment rencontrée dans les lésions expérimentales, où l'on peut voir, selon Ranvier, plusieurs rangées de fibres en voie de régénération incluses dans le même tube; mais la figure 8 est le seul exemple de ce genre que nous ayons trouvé dans la lèpre sur plusieurs centaines de préparations dissociées.

La première phase distincte de régénération est vue sur figure 7. On n'y voit qu'un seul segment à myéline, *m*, qui est en train de se développer dans une fibre nerveuse d'une longueur considérable, laquelle ne possède point d'autre segment à myéline dans tout son cours. Il est très singulier (et nous croyons qu'on ne l'a point remarqué jusqu'ici) qu'un segment se développe loin d'autres segments; l'on observe toutefois un nombre considérable de noyaux en forme de bâtonnet avec du protoplasma adhérent, comme si c'était une préparation pour une régénération continue. On dirait même, d'après le nombre et la position des noyaux, qu'ils allaient former deux fibres ou même davantage dans un même tube.

La figure 9 représente une phase plus avancée où l'on voit plusieurs segments jeunes se développer à la suite l'un de l'autre, en formant probablement suite avec la portion supérieure saine du nerf. Là aussi nous voyons un segment *f*, qui se développe séparément, et qui laisse entre lui et les autres segments un espace *e*, qui pourrait contenir au moins un segment, mais qui n'est occupé que par trois noyaux en bâtonnet.

Ce développement séparé de segments nous semble surtout important, parce qu'il fournit l'explication d'une condition que nous avons rencontrée fréquemment dans nos préparations, et qui serait autrement inexplicable (*fig.* 10, 11, et 12); c'est-à-dire que plusieurs segments différant de diamètre, de longueur, et probablement aussi d'âge se succèdent irrégulièrement et sans aucune espèce d'ordre. La figure 10 est un nerf qui se régénère, pris de notre cas extrême. Deux segments sont bien développés, et sains selon toute apparence; mais ils sont séparés l'un de l'autre et des autres portions intactes du nerf par un grand nombre de segments jeunes et grêles, qui paraissent tous, à en juger d'après leurs dimensions, être du même âge. Ce nerf avait, en outre, encore six segments de même grandeur faisant suite avec *g*, que nous n'avons pas cru nécessaire d'inclure dans le dessin.

La figure 11, provenant de notre cas léger, est un exemple frappant de la même irrégularité. Les deux segments plus

âgés et plus gros, *b* et *f*, y dégénèrent ou sont prêts à dégénérer; *d*, *e*, et *g*, semblent être à moitié développés et parfaitement sains, tandis que *c*, segment fort petit, qui n'est que dans la période initiale de son développement, s'interpose entre *b* et *d*.

Les exemples précédents peuvent être acceptés comme des types assez précis de l'irrégularité par rapport aux dimensions et à la position relative des segments. On ne rencontre guère deux fibres qui se ressemblent. Parfois dans une fibre longue composée de segments grêles et jeunes, on ne trouve qu'un seul segment adulte; d'autres fois, on ne trouve, au contraire, qu'un seul segment grêle dans une fibre longue dont tous les autres segments sont gros et paraissent normaux. Quelles que soient ses dimensions, chaque segment est complet en soi, et il montre son noyau segmentaire, ainsi que l'étranglement annulaire entre lui et les segments voisins.

A l'exception des nerfs entièrement dégénérés des périodes avancées, et des nerfs sains des périodes initiales, les nerfs irréguliers dont il vient d'être question constituent l'objet qui saute le plus aux yeux, s'il n'est pas le plus fréquent dans nos préparations. Ce n'est pas seulement le manque de régularité, mais aussi les gros segments noirs au milieu d'un faisceau de fibres dégénérées, qui arrêtent l'œil.

La fibre vue sur figure 11 se trouvait presque entièrement à l'intérieur d'un faisceau de nerfs dégénérés et de fibres gélatineuses qui la protégeaient contre une tension excessive ou une dilacération de la part des aiguilles employées pour dissocier. On ne peut donc attribuer l'aspect irrégulier de la myéline à des lésions mécaniques. De plus, il est évident que les segments *b*, *f*, sont en train de se rétrécir dans le sens de leur longueur. Ce retrait ou ce raccourcissement est plus net dans *f*, segment qui est non seulement plus court que ses voisins plus jeunes et plus grêles, mais qui se raccourcit irrégulièrement à ses deux extrémités, la moitié du côté d'*e*, plus rapidement que celle du côté de *g*, comme cela est prouvé par la position éloignée du noyau du point central du segment. Suivant nous, c'est ce retrait du segment *b* qui permet au

segment court et grêle *c* de s'interposer entre *b* et *d*, de s'allonger au fur et à mesure que *b* se raccourcit, et d'occuper enfin un intervalle et une position semblables à ceux occupés respectivement par *d, e*, et *g*.

L'étude des fibres nerveuses en figure 10 et 11, ainsi que d'autres fibres dans nos préparations, justifie la supposition que des segments irréguliers peuvent résulter de deux causes; d'un côté, d'une différence dans la croissance des segments individuels, et de l'autre côté, de l'interposition de segments plus jeunes à la place de segments plus âgés qui se rétractent et se résorbent (*fig.* 11).

Or, il est probable également que la dégénération des nerfs se fait de deux manières différentes, premièrement par une dissociation ou une fragmentation complète de tous les éléments (*fig.* 2 et 3), et secondement par une résorption lente et graduelle (*fig.* 11). Le premier mode, actif, aigu, caractérise la dégénération d'une fibre nerveuse pour la première fois, lorsque tous les segments se fragmentent ensemble et complètement; le second, lent, chronique, accompagné d'un manque général de vitalité, caractérise les cycles subséquents de dégénération dans des fibres déjà plus d'une fois dégénérées et régénérées.

De même qu'il existe deux modes de dégénération et deux explications des phénomènes qui se présentent, de même il peut y avoir deux causes de dégénération : la première, agissant dans la forme aiguë, et consistant en une pression excessive exercée sur un funicule, sur laquelle nous reviendrons plus tard en détail; la seconde, consistant en un manque de vitalité comparable à ce qui fait succomber une cicatrice ancienne, sans cause apparente, pendant que la peau environnante se conserve intacte. Il est fort probable que c'est là l'explication des apparences vues sur figure 12, qui nous offre trois segments de grandeur inégale, et où on n'observe de sain que le noyau segmentaire de la fibre centrale et plus petite, tandis que les noyaux des segments voisins se fractionnent inégalement en deux et en trois noyaux.

Il n'a été question jusqu'ici que de préparations à l'acide osmique, lesquelles nous mettaient dans l'impossibilité de

tracer les changements qui pouvaient avoir eu lieu dans les cylindres-axes, grâce à l'opacité de la myéline noircie. Ces changements sont peut-être plus importants que tous ceux que nous avons jusqu'ici étudiés, et il existe malheureusement parmi les histologistes une différence d'opinion à leur égard qui en complique l'étude. Toutes les recherches antérieures portant sur les changements qui ont lieu dans cet élément, ont été faites au moyen de sectionnement des nerfs des animaux vivants. Soit que l'opération ait modifié les phénomènes, soit que ces phénomènes n'aient pas toujours été suivis ou interprétés avec soin, ces phénomènes, qui ne s'accordent pas les uns avec les autres, s'accordent encore moins avec ceux qui s'observent dans la lèpre et dans la gangrène, qui sont identiques entre eux par rapport au cylindre-axe.

Dans les lésions expérimentales, on était naturellement amené par le sectionnement du nerf à considérer séparément l'état du cylindre-axe dans les portions centrales et périphériques du nerf. A l'égard de la portion périphérique, tous les observateurs paraissent maintenant d'accord sur ce point, que le cylindre-axe se divise en des fragments qui ressemblent à des noyaux allongés. Quant à nous, nous n'avons pu trouver dans les portions détruites des nerfs de lépreux, des preuves suffisantes pour justifier une opinion là-dessus. Nous devons cependant admettre que, dans les centaines d'exemples de fibres dégénérées que nous avons examinées, nous n'avons trouvé nulle part, à l'exception des boules granuleuses déjà mentionnées, des preuves distinctes de la persistance de portions du cylindre-axe. Nous ne saurions dire si cela résulte de la résorption des fragments ou de l'impossibilité de les reconnaître avec précision, parce qu'ils avaient emprunté l'aspect de noyaux.

Si nous passons à la considération de l'état du cylindre-axe dans la portion centrale du nerf sectionné, nous trouverons que l'on a là-dessus les opinions les plus diverses. Hjelt, Eichhorst, Neumann et Engelmann pensent que le cylindre-axe de la portion centrale se divise sur un trajet court de la même manière que dans la portion périphérique. Ranvier, cependant, qui fut le premier à démontrer que la portion pé-

riphérique du cylindre-axe se divise en fragments, insiste sur le fait que, dans la portion centrale, le cylindre-axe est non seulement entier, mais que dans le bout central du segment même par lequel a passé le scalpel, le cylindre-axe s'hypertrophie et montre une striation dans le sens de sa longueur, comme s'il se composait d'un faisceau de fibrilles plus petites. La myéline peut quitter le segment interannulaire sectionné, mais le cylindre-axe persiste, remplissant dans plusieurs endroits l'espace tout entier au dedans de la gaine de Schwann, qui contenait autrefois de la myéline.

La description que nous allons faire de l'état du cylindre-axe du côté central d'une lésion, dérive spécialement, pour plus d'exactitude, d'un cas de gangrène, où nous avions l'avantage d'un point distinct, ou plutôt d'une ligne de destruction, d'où nous pouvions mesurer les changements qui s'étaient opérés. Cette description peut s'appliquer sans réserve à nos cas de lèpre, avec la seule différence que, tandis que dans la gangrène toutes les fibres d'un tronc nerveux présentaient les mêmes apparences près d'un point donné, dans la lèpre, au contraire, ces apparences pouvaient ne se rencontrer que dans une seule fibre d'un tronc nerveux à un niveau indiqué.

Or, quoique nous n'eussions pas dans l'une et dans l'autre maladie de nerfs sectionnés, ni par conséquent aucune portion que l'on pût appeler franchement bout central ou bout périphérique, nous avions cependant des parties qui correspondaient à l'un et à l'autre des deux côtés de la ligne limitant la gangrène, et cela sans l'intervention du scalpel destructeur entre ces deux parties. Du côté inférieur ou périphérique de la ligne, le cylindre-axe avait entièrement disparu. Au niveau de la ligne limitante, il n'y avait point de cylindre-axe, dont la terminaison se rencontrait, en général, 8 millimètres plus haut. Dans quelques rares fibres, cependant, le cylindre-axe descendait jusqu'à un point voisin de la ligne.

La position générale de la terminaison du cylindre-axe tellement au-dessus de la ligne de destruction, constitue une différence marquée avec les conclusions de Ranvier, qui a trouvé dans ses recherches expérimentales que le cylindre-

axe persiste jusqu'au point même de la section. Nous avons trouvé, au contraire, qu'à partir du point lésé, le cylindre-axe se rétrécit sous forme de spirale, laquelle n'est que faiblement marquée au début du processus.

Dans une période bien plus avancée, nous trouvons une spirale très longue constituée par cent ou cent cinquante tours de cylindre-axe. Les tours de spirale sont serrés, et quoiqu'il n'y apparaisse aucun intervalle, les stries légèrement obliques indiquent, à ne pas s'y tromper, les couches ou les anneaux de cylindre-axe qui forment la spirale. Celle-ci peut occuper jusqu'à la plus grande partie de deux segments interannulaires, et, aux points où elle passe d'un segment à l'autre au niveau de l'étranglement annulaire, le cylindre-axe se maintient droit, pendant une certaine distance, de chaque côté de l'étranglement avant de se contourner de nouveau en spirale.

Certaines irrégularités de forme se font remarquer dans la spirale. Tantôt elle est régulière et serrée, mais se continue avec des tours plus larges et plus déliés; tantôt après avoir suivi une direction de droite à gauche, elle passe subitement dans la direction contraire. Il est clair que ni le noyau interannulaire segmentaire, ni les étranglements n'ont aucun rapport régulier avec l'extrémité de la spirale, car le point occupé d'abord par cette extrémité, ou, en d'autres mots, le point où la dernière division du cylindre-axe eut lieu, peut se trouver à une distance de plusieurs segments du point occupé actuellement par le bout du cylindre-axe.

Les spirales n'indiquent pas toujours une terminaison. Quelquefois on en trouve même deux ou trois dans le même nerf, reliées par des intervalles de deux ou trois segments interannulaires dans lesquels le cylindre-axe apparaît intact, droit et de grandeur naturelle. A plusieurs points, comme, par exemple, dans la figure 34, le cylindre-axe peut être vu pendant une distance très courte, s'étendant de la dilatation spirale comme une fibre droite ou légèrement sinueuse. Il n'est pas toujours clair si l'on doit la considérer comme l'extrémité du vieux cylindre-axe en train de se retirer, ou bien comme un prolongement poussé vers des segments qui se régénèrent.

Si nous étendons sans réserve à la lèpre ce que nous avons trouvé dans le cylindre-axe de la gangrène, c'est parce que nous avons trouvé des terminaisons spirales semblables parmi les fibres constituant les racines antérieures du plexus brachial dans notre premier cas (*fig.* 34). C'était probablement une conséquence de la destruction des muscles de la main qui avait été spécialement notée. Des coupes transversales des mêmes nerfs montraient que dans une faible proportion des fibres, le cylindre-axe était absent (*fig.* 36). Dans d'autres exemples, le contour sinueux du cylindre-axe contenu dans les fibres témoignait de la condition spirale (*fig.* 35 et 37, *s*). Nous avons déjà fait remarquer que nous n'avions pu distinguer aucune diminution des cellules nerveuses dans la moelle, comme l'ont constatée d'autres observateurs. La condition des fibres des racines indique cependant une destruction subséquente des cellules nerveuses, et elle justifie l'admission que nous avons déjà faite de la probabilité de cette destruction dans une période avancée de la maladie.

La question de la régénération du cylindre-axe et de son rapport avec les jeunes fibres régénérées sur figures 7, 8, 9, 10, 11 et 12, est d'une difficulté extrême. Nous avons travaillé pendant plusieurs mois, et nous avons fait et examiné plusieurs centaines de préparations de nerfs de lépreux, afin de résoudre cette question; mais jusqu'ici nos résultats n'ont pas été très satisfaisants. Pour voir le cylindre-axe, il faut toujours employer des préparations montées en baume ou en vernis; mais, dans de telles préparations, il est tout à fait impossible de distinguer la myéline, lorsqu'elle existe dans des quantités aussi peu considérables que celles que l'on voit sur les figures que nous venons de citer. De plus, bien qu'il soit assez facile de suivre la myéline noircie dans un segment aussi petit que *c*, figure 12, même au milieu d'un faisceau transparent de nerfs dégénérés ou de fibres gélatineuses, où sa présence prouve qu'elle n'est point due à une distorsion mécanique, il serait impossible de l'y distinguer par d'autres méthodes que celle de l'acide osmique. Pour voir un tel segment sans acide osmique, il faut dissocier le nerf complètement de toutes les autres fibres; or, la dissociation amènerait

presque à coup sûr une rupture de la fibre à *c*, puisqu'elle ne serait pas assez forte pour résister à la tension. En outre, le processus de dissocier les fibres nerveuses fixées par d'autres réactifs que l'acide osmique, produit souvent une distorsion considérable qui s'accentue encore davantage dans les préparations conservées dans le baume, de sorte que, lorsqu'on obtient ce qui semble être des segments de dimensions inégales, il est plus souvent impossible de se convaincre que la différence n'est point due à une tension mécanique.

Dans des préparations conservées dans la glycérine, nous avons souvent réussi à voir la jonction de segments de dimensions inégales, mais ceux-ci avaient rarement l'un à l'autre une proportion moins forte que celle entre *g* et *h*, figure 12. En de tels exemples, nous pouvions suivre le cylindre-axe dans son passage d'un segment à l'autre (*ca*, *fig.* 12), mais il était un peu vague, comme on s'y attendait dans une préparation à la glycérine.

Dans d'autres préparations semblables à figure 9, dans lesquelles l'action de l'acide osmique avait été très légère, et la myéline n'apparaissait que comme une substance gris clair à de certains endroits, en laissant transparentes les parties qui s'y interposaient, quoique les noyaux fussent colorés d'un rouge vif par le carmin, rien ne témoignait de l'existence d'un cylindre-axe.

Il est impossible de dire ce qui est la condition du cylindre-axe à l'intérieur des segments noircis, car une fois qu'il y est entré on le perd complètement de vue. Des coupes transversales n'éclaircissent point la question de la régénération, et elles laissent indécise celle de son existence au dedans des segments qui se régénèrent.

On voit donc que toute la question de la régénération dans la lèpre est hérissée de difficultés. En ce qui précède, nous avons donné les résultats que nous avons obtenus à l'égard de l'existence du cylindre-axe dans les segments qui se régénèrent. Selon Ranvier, le cylindre-axe ou des cylindres-axes régénérés sont formés de la portion fibrillée du bout central. Il suppose que les stries longitudinales s'enfoncent, et finissent par diviser le cylindre-axe primitif en des fibrilles séparées

ou des cylindres-axes nouveaux, dont chacun est entouré d'une gaine médullaire de nouvelle formation. A part la circonstance que Ranvier a trouvé une série parallèle de segments à myéline jeunes se développant au point de l'étranglement centrale à l'extrémité sectionné du nerf, nous ne trouvons aucune observation directe d'une telle série de cylindres-axes jeunes faite sur des préparations colorées montées en baume ou en vernis, qui seule pourrait justifier la présomption que le vieux cylindre-axe se fût fendu pour former plusieurs cylindres-axes jeunes. Et même si cela était prouvé à l'évidence pour les lésions expérimentales, nous ne voyons pas qu'on devrait l'appliquer à des lésions non traumatiques, telles que la lèpre, car sur des centaines de préparations montrant la régénération des segments à myéline dans des lésions non traumatiques chez l'homme, nous n'en avons pas trouvé une seule qui montrât deux segments jeunes interannulaires, ou un plus grand nombre, procédant du même étranglement annulaire. Dans la grande majorité des cas, les jeunes segments s'interposaient entre les segments plus vieux (*fig.* 10, 11 et 12). Ou s'ils s'ajoutaient périphériquement, un intervalle considérable existait souvent entre les segments périphériques et la portion du nerf formée de segments continus (*fig.* 7 et 9).

Tout ce qui précède et ce que nous avons observé, spécialement dans la gangrène, et vu se confirmer dans la lèpre, nous permet de caractériser la régénération du cylindre-axe dans ces lésions comme un processus fort simple. Ce n'est, en effet, que le rebours du processus de rétraction en spirale propre à la dégénération. En d'autres mots, lorsque la régénération va s'initier à l'extrémité spirale du cylindre-axe, la partie périphérique de la spirale se déroule et commence à s'allonger. En s'allongeant, elle passe naturellement et dans les vieux segments restés normaux, et dans le segment à myéline jeune ou de nouvelle formation qui s'est attaché aux segments plus âgés. L'allongement du cylindre-axe ne se borne point au déroulement de la spirale, mais un développement procède probablement de la cellule dans le centre nerveux comme le veulent Waller et Ranvier.

On pourrait objecter que là où la terminaison du cylindre-axe est également exposée à la dégénération et à la régénération, il est impossible de s'assurer si elle se prolonge ou se retire. Nous avons cependant à l'appui de notre manière de voir des exemples, comme figure 33, où la spirale en queue et le segment qui la contient est immédiatement suivi d'un segment grêle de développement récent que l'extrémité du cylindre-axe est en train de pénétrer. Il paraîtrait même que le processus tout entier de la rétraction du cylindre-axe sur une longueur considérable de fibre nerveuse, et son enroulement en spirale pour former une réserve ne sont autre chose qu'une provision bienfaisante en vue d'une régénération subséquente.

Reste encore la question de l'état du cylindre-axe dans les segments jeunes en voie de développement interposés entre des segments plus âgés et non dégénérés, comme *c*, figure 11. La réponse se trouve sur figure 32, où un segment gros et un segment grêle sont contigus l'un à l'autre, et le cylindre-axe les traverse tous deux sans changer de grosseur ou de caractère. Il paraît être la règle, lorqu'un segment jeune s'interpose entre des segments plus âgés, que le cylindre-axe n'ait subi aucune lésion et qu'une cellule embryonnaire ou migratrice vienne s'interposer entre deux segments, entoure de son protoplasma le cylindre-axe, développe au dedans de son protoplasma et autour du cylindre-axe de la myéline, et s'allonge jusqu'à atteindre la longueur d'un des segments plus âgés, au milieu desquels elle s'est placée. Ainsi, le développement d'un segment neuf n'exigerait aucun autre développement du cylindre-axe que celui qui a probablement lieu incessamment à l'état normal pendant toute la durée de la vie, et qui consiste en un prolongement du cylindre-axe de la cellule ou du centre nerveux vers les terminaisons périphériques.

Les indications histologiques à l'égard de la succession continuelle de la dégénération à la régénération, puis de la régénération à la dégénération, ont reçu récemment une confirmation clinique importante. A l'époque de la première visite de notre malade vivant, au commencement de septembre, la plaque blanche située sur la cuisse était complètement

anesthésique. Un traitement fut alors prescrit, et une solution alcoolique irritante de brome fut appliquée à toute la surface de la plaque. Quinze jours plus tard, lorsque la croûte tomba, le centre blanc et la zone extérieure étaient roses comme si le sang eût repris son cours habituel à travers les vaisseaux dermiques.

Le 27 octobre, l'épiderme du centre et de toute la partie blanche avait recouvré une sensibilité presque normale. Il ne peut y avoir de doute que les nerfs s'étaient régénérés dans cette partie où deux mois auparavant le témoignage clinique et le témoignage histologique distinct concouraient à prouver qu'ils s'étaient complètement dégénérés. La conclusion à laquelle nous sommes arrivés au sujet de la régénération et de la dégénération continuelle et complexe des nerfs se trouve ainsi pleinement vérifiée sur notre cas vivant.

Arrivés à la conclusion de ce que nous avions à dire sur les changements qui surviennent dans les fibres nerveuses, nous désirons fixer l'attention sur une condition particulière, difficile à expliquer en n'invoquant que des causes déjà connues. Nous avons déjà noté qu'au-dessus du point de compression ou de dégénération, une dégénération ou une segmentation aiguë des éléments nerveux, semblable à ce que l'on voit sur figures 2 et 3, s'étend à peu de distance du côté central dans un nombre restreint de fibres. Nous avons observé, en outre, que l'on trouve avec ces fibres un grand nombre de nerfs à segments inégaux, semblables à ceux des figures 10 et 11, mais sains selon toute apparence, et montrant partout un cylindre-axe entier. Ces segments inégaux se rencontrent en grand nombre même au-dessus du point atteint par les nerfs dégénérés.

Quelle peut être l'explication de cette condition bien marquée si loin du point incontestable de la lésion? Devons-nous considérer que la régénération des nerfs ne se fait pas seulement par l'addition de segments neufs au point de la lésion dans le nerf autrefois dégénéré entré en voie de régénération? Nous pensons que cette considération est l'explication vraie, bien que, pour la rendre probable, l'on doive supposer que, au fur et à mesure que de jeunes segments sont

interposés entre des segments plus âgés, ceux-ci descendent en totalité, pour laisser à ceux-là de l'espace pour se développer et s'allonger de la même manière que Ranvier, Waller et d'autres supposent que le cylindre-axe pousse du centre nerveux vers la périphérie. Ce processus n'a jamais été même suggéré, que nous le sachions, et nous n'insistons pas là-dessus, mais il n'en demeure pas moins une condition remarquable qui peut être vérifiée sans peine.

Nous ajoutons, en dernier lieu, qu'en écrivant ce qui précède, nous n'avons jamais perdu de vue le fait important publié récemment par Sigmund Mayer (Vol. 77 des comptes rendus de l'Académie impériale de Vienne), qu'il avait trouvé des nerfs dégénérés dans les faisceaux normaux des animaux bien portants. Ce fait nous aurait peut-être beaucoup influencé dans notre appréciation des changements subis par les nerfs dans la lèpre, si une lésion et une compression localisée évidentes nous eussent fait défaut.

(*A suivre.*)

Paris.— Soc. d'imp. PAUL DUPONT (Cl.). 76.6.82. *Le Gérant*, G. MASSON.

ARCHIVES
DE
PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

SUR LES CELLULES MUSCULOÏDES ET NEUROÏDES DE L'ECTODERME

(MASSUES DE MAX SCHULTZE. — CELLULES GRANULEUSES DE KÖLLIKER),

par J. RENAUT.

(Travail du laboratoire d'anatomie générale de la Faculté de médecine de Lyon.)

I

Propriétés générales formatives de l'ectoderme. — Ses différenciations pour former : des phanères, des éléments glandulaires, musculaires, nerveux. — Ectoderme diffus et ectoderme modelé.

Les propriétés générales formatives de l'ectoderme sont aujourd'hui bien connues. On sait qu'en effectuant sur certains points des invaginations, la couche de Malpighi devient l'origine d'organes différenciés de nature épidermique. Les plus répandues parmi ces formations ectodermiques sont les phanères : dents, odontoïdes, ongles et poils.

Une série d'organes glandulaires, tels que les glandes à mucus, les sudoripares, les glandes sébacées et les mamelles, prennent également naissance dans des invaginations ectodermiques, au niveau desquelles l'épithélium du tégument s'est transformé pour s'adapter à la fonction sécrétoire.

Les recherches de Kleinenberg sur l'hydre d'eau douce ont fait voir que les muscles de cet animal ne sont que des expansions des cellules de l'ectoderme, enfoncées sous forme de pieds rameux au-dessous de ce dernier dans la couche qui correspond au feuillet moyen. D'un autre côté, Heynold, Herrmann, Ranvier ont démontré l'existence, entre l'épithélium des glandes sudoripares et leur basale, d'éléments particuliers présentant la plus grande analogie avec les fibres musculaires lisses.

Toutes ces différenciations s'opèrent dans des portions de l'ectoderme séparées du reste et devenues des organes distincts, mais au niveau desquelles la masse épithéliale invaginée a gardé le caractère propre des épithéliums, c'est-à-dire n'est point pénétrée par les vaisseaux. Dans mon dernier mémoire, j'ai montré que la différenciation nerveuse de l'ectoderme peut s'opérer, au niveau du sillon médullaire fermé, absolument de la même façon. Dans les centres nerveux exsangues des cyclostomes, la névroglie, les cellules ganglionnaires de toute la moelle, ainsi que les fibres nerveuses amyéliniques qui en émanent, se développent au sein d'une masse épithéliale stratifiée, d'origine ectodermique, entre une basale qui sépare cette production des vaisseaux et une cuticule qui la limite du côté du canal central.

Enfin, les invaginations ectodermiques peuvent se différencier sous forme de pièces de soutènement particulières, dont le cristallin est le type le mieux connu. De telle sorte que l'on est naturellement conduit à admettre deux variétés bien distinctes dans l'ectoderme, comme on l'a fait pour le tissu connectif [1].

[1] La corde dorsale, que l'on s'accorde aujourd'hui à considérer comme une différenciation de l'*entoderme*, constitue une pièce de soutènement, la plus remarquable de toutes, formée exclusivement par un tissu épithélial modelé en organe. La distinction que je propose pour l'ectoderme convient donc aussi

L'ectoderme qui conserve indéfiniment et développe dans ses divers modes le type malpighien pur et simple, celui qui est disposé à la surface du tégument sous forme de couche générale de revêtement, pourrait recevoir le nom d'*ectoderme diffus*. L'ectoderme invaginé, séparé du reste plus ou moins complètement pour se disposer en organes tels que les phanères, les productions glandulaires, musculaires ou nerveuses, ou enfin en pièces analogues à celles du squelette, pourrait être nommé justement *ectoderme modelé*.

La distinction entre l'ectoderme diffus et l'ectoderme modelé est nettement tranchée chez les animaux supérieurs tels que les mammifères et l'homme. Elle a donc sa valeur en anatomie générale telle que l'entendait Bichat, et c'est aussi pourquoi j'ai été conduit à la proposer. Mais quand on examine les propriétés formatives de l'ectoderme chez les vertébrés très inférieurs adultes, ou chez les vertébrés supérieurs à l'état d'embryon ou de larve, on reconnaît aisément qu'à l'origine, l'ectoderme tout entier jouit à un certain degré de la propriété d'édifier, par adaptation et différenciation de ses éléments propres, des formes très analogues à celles qui ne se développent, dans les animaux supérieurs, qu'au niveau des points particuliers séparés du reste et disposés en organes. C'est ainsi que la fonction glandulaire s'établit, chez les cyclostomes adultes et chez les larves de poissons, sur toute la surface du tégument. De distance en distance, comme l'a fait voir F.-E. Schultze[1], l'une des cellules ectodermiques de la rangée la plus externe, limitée à la périphérie par un plateau cuticulaire strié, sécrète du mucus dans sa zone endoplastique périnucléaire; le noyau est refoulé à la base de l'élément, la cuticule est résorbée au centre, un trou rond en forme de goulot fait communiquer avec l'extérieur la masse muqueuse sécrétée. La cellule ectodermique a subi la différenciation glandulaire; elle s'est transformée en une cellule caliciforme.

à l'entoderme; c'est-à-dire que la propriété d'affecter le type modelé appartient aux formations épithéliales en général. — J. R.

[1] F.-E. Schultze. Epithel und Drüsenzellen. *Arch. für Mikrosc. Anatomie de Max Schultze*, 1867, pages 149-151, planche VIII, fig. 5-6.

Mais, entre la glande muqueuse monocellulaire ainsi formée à la façon d'une pièce adventice d'adaptation, et une glande muqueuse telle que les labiales ou les œsophagiennes, la différence est grande. Tandis que les tissus glandulaires développés par l'ectoderme modelé subissent un changement total et définitif dans leur constitution, les glandes monocellulaires adventices restent constamment à l'état d'instance formative et pour ainsi dire d'ébauche. L'étude de ces formes rudimentaires est néanmoins extrêmement instructive, car c'est elle seule qui permet de suivre le procédé fondamental employé par l'ectoderme pour passer de l'état diffus à l'état modelé.

Dans cet ordre d'idées, et connaissant les autres propriétés évolutives de l'ectoderme modelé, il était intéressant de rechercher comment l'épithélium du tégument se modifie pour édifier les formes musculaire et nerveuse. Au point de vue particulier de la formation intra-épithéliale des centres myélencéphaliques, il était de toute importance de savoir si, chez les vertébrés tout à fait inférieurs, l'ectoderme avait la propriété générale de se différencier en éléments analogues aux cellules ganglionnaires et aux fibres nerveuses qu'elles produisent par leur végétation. C'est pourquoi j'ai repris l'analyse histologique des corps particuliers connus sous le nom de *massues de Max Schultze* et de *cellules granuleuses de Kölliker*, dont la signification est encore actuellement très contestée. J'ai pris soin de les étudier chez les vertébrés les plus inférieurs de tous, afin de les comparer aux muscles et aux éléments nerveux extrêmement simples de ces mêmes animaux, et de pouvoir ainsi discuter plus aisément leur signification morphologique.

II

CELLULES MUSCULOÏDES DE L'ECTODERME, MASSUES DE SCHULTZE.

Description générale. — Fuseau protoplasmique central et noyaux jumeaux. — Cylindres primitifs. — Dents du pied. — Striation transversale toujours simple. — La striation n'existe que sur la massue déployée. — Variations de forme générale, de forme du fuseau, de situation des noyaux. — Les

massues ne répondent exactement à aucune des formes musculaires connues dont la contractilité est expérimentalement constatée; ce sont des ***formes musculoïdes.*** **— Développement des cellules musculoïdes chez l'ammocète.**

Si l'on fixe dans sa forme, à l'aide d'une solution aqueuse d'acide osmique à 1 0/0, la peau d'une lamproie qu'on vient de sacrifier, et qu'on en fasse des coupes perpendiculaires à la surface du tégument, ces coupes, colorées par le picrocarminate d'ammoniaque et montées dans la glycérine, se présentent à l'observateur avec la stratification suivante : sur la limitante vitrée du derme sont implantées des cellules tout à fait analogues à celles de la couche profonde (génératrice) de l'ectoderme cornéen des animaux supérieurs. Ce sont des cellules plus ou moins hautes, dont la majeure partie ont la forme de massue à grosse extrémité dirigée en dehors, et à pied plus ou moins effilé, implanté, par une denticulation grossière, sur la limitante du derme. Ces cellules sont finement striées dans le sens parallèle à leur hauteur. Il n'y a pas de distinction nette entre leur zone exoplastique et leur zone périnucléaire; elles renferment un noyau allongé dans le sens de l'élément et situé plus ou moins haut dans son intérieur. Au-dessus de cette zone, comme dans la cornée, on rencontre une ligne plus ou moins stratifiée de cellules en forme de calottes dont la partie qui regarde le derme est excavée en fossettes pour recevoir la tête des cellules étirées en massue qui sont au-dessous. Plus en dehors, se montre, dans les portions très épaisses du tégument (tête et lèvres) un réseau de Malpighi tout à fait caractéristique. Il est formé de cellules polyédriques à noyau central; le noyau est entouré d'une zone granuleuse claire et semée de grains protoplasmiques; à la périphérie existe un exoplasme dentelé, nettement différencié de la zone péri-nucléaire, et qui porte les pointes de Schlutze. Enfin, la dernière couche de l'ectoderme est formée par une ligne de cellules cylindriques ou prismatiques, à plateau cuticulaire magnifiquement strié. De distance en distance, ces cellules prennent le caractère caliciforme et renferment un globe de mucus. Dans la majeure partie du tégument du corps cette ligne terminale repose sur

celle des calottes sans intermédiaire d'un corps de Malpighi nettement formé.

Dans l'ectoderme ainsi constitué, Kölliker[1] a décrit des corps particuliers qu'il considéra cnmme des cellules à mucus et dont, le premier, Max Schultze[2] a fourni une analyse histologique satisfaisante. Aussi les appelle-t-on assez communément les *massues de Schultze*, terme qui rappelle à la fois leur forme et le nom de l'auteur qui les a jusqu'ici le mieux étudiées. Max Schultze vit que ces corps en massue reposent sur le derme par leur pied rétréci, possèdent chacune deux noyaux jumeaux situés dans une masse centrale de protoplasma, et sont striés en travers d'une façon si régulière qu'il fut conduit à les considérer comme des muscles intra-ectodermiques. H. Müller[3] et F.-E. Schultze[4] n'ajoutèrent que peu de chose à cette première description; le second admit au centre des massues une cavité, il y trouva des boules hyalines et parfois des gouttelettes graisseuses, et fut conduit sur ces données à les considérer comme des organes homologues des glandes sébacées des animaux supérieurs, Langerhans[5] déclare n'avoir rien à ajouter aux recherches de F.-E. Schultze. La signification des cellules en massue n'est donc pas nettement établie puisque, parmi les histologistes qui se sont occupés de la question, les uns les considèrent comme des muscles et les autres les regardent comme des glandes.

Chez la grande lamproie, les massues, disséminées dans l'ectoderme à intervalles presque réguliers, présentent un caractère commun; elles sont toutes implantées par leur pied sur la limitante vitrée, ou basale de l'ectoderme. Leur grosse extrémité, renflée en tête de massue, s'élève à différentes hauteurs. Tantôt elle n'atteint pas la zone des calottes, tan-

[1] A. Kölliker. Verhandlungen der Physikalisch medic. Gesellschaft in Würtzburg. Tome VII, p. 193, et tome VIII, pl. 3, fig. 3, fig. 31, 1856, ferner *Würzburger naturwissenschaftliche Zeitschrift*, tome 1er, p. 1, 1860.

[2] Max Schultze. *Müller's Archiv*, 1861 p. 228.

[3] H. Müller. *Würtzburger naturwissenschaftliche Zeitschrift*, tome V, p. 43, 1864.

[4] F.-E. Schultze. *Loco citato*, p. 154-161.

[5] P. Langerhans. Untersuchungen ueber Petromyzon-Planery, 1873, p. 15 et suiv.

tôt elle la dépasse pour confiner à la ligne des cellules à plateau strié. Elle ne s'engage presque jamais entre ces dernières et jamais ne repousse la cuticule striée en dehors de manière à former un feston. Les massues de Schultze les plus courtes ont la forme d'une cloche évasée dont la base répond à la limitante, les moyennes celle d'un cylindre légèrement renflé en calotte à son extrémité externe, les plus hautes ont seules la forme typique ou de massue vraie ; toutes sont contenues dans l'épaisseur de l'ectoderme dont les éléments divers s'arrangent autour d'elles de façon à les entourer suivant une courbe régulière, en leur formant une sorte de coque.

La masse de la cellule qui forme la massue est réfringente comme du verre fondu et se montre colorée en jaune, sur les préparations fixées par l'osmium, avec l'éclat particulier à la substance colloïde d'un muscle atteint par la dégénération vitreuse, elle est biréfringente ainsi que l'a démontré Max Schultze. Isolée par dissociation sur l'ectoderme traité par l'or suivant la méthode de Lœwit, elle paraît magnifiquement striée en long par un réseau absolument identique à celui décrit par Gerlach sur les muscles striés. Cette striation est parallèle à la hauteur de l'élément, elle s'atténue vers la tête renflée, et souvent même, sur les grosses massues, disparaît à ce niveau. Les stries sont violettes, granuleuses, s'anastomosent rarement entre elles suivant des angles aigus. Parties toutes parallèles du pied de la cellule, elles viennent, du côté de la tête des petites massues, se terminer sur l'axe central de l'élément en s'imbriquant à la façon des barbes d'une plume. Cet axe central est marqué par une traînée protoplasmique grossière, qui part du sommet arrondi en tête et vient mourir en s'effilant dans le pied planté sur le derme. L'implantation du pied se fait par des dents disposées exactement comme celles des cellules génératrices. A ce niveau l'on ne voit jamais l'ectoderme abordé par un nerf; Max Schultze s'est trompé absolument sur ce point. Les massues qui portent son nom sont de simples cellules ectodermiques différenciées, n'ayant d'autres rapports avec le derme que ceux d'implantation sur sa ligne vitrée.

Sur les préparations bien fixées par les solutions osmiques, la striation longitudinale, qui divise la substance réfringente de la massue en cylindres primitifs, ne se voit que peu distinctement. C'est probablement pourquoi F.-E. Schultze, qui d'ailleurs employait les solutions chromiques, et non l'osmium ni le chlorure d'or, pour l'étude de ces éléments, leur décrit seulement une striation vague, étendue de la ligne axiale obliquement vers la périphérie. Inversement, sur de pareilles préparations, les noyaux et la masse protoplasmique étroite qui les renferme se voient avec la plus grande netteté.

L'axe des massues est, de la portion moyenne du pied à l'extrémité supérieure, occupé par un fuseau de protoplasma granuleux, mince comme un fil, et en tout analogue au fuseau protoplasmique qui traverse un segment musculaire cardiaque de Weissmann à double noyau. Sur le trajet de ce fuseau protoplasmique, dans la tête de la massue, sont placés les noyaux jumeaux; arrondis, vésiculeux, uninucléolés, enveloppés par le filament protoplasmique qui s'élargit pour les recevoir, ces noyaux ont, l'un par rapport à l'autre, des rapports variables qu'il faut indiquer.

Quand l'ectoderme a été fixé par les vapeurs osmiques, toutes les massues sont rétractées, plissées en zigzag. Pour que ces corps se voient à l'état d'entier déploiement, il faut qu'ils aient été fixés dans un liquide, c'est-à-dire dans un milieu analogue à celui dans lequel plonge la peau vivante. Sur les massues rétractées, les noyaux jumeaux sont toujours accolés et tangents l'un à l'autre. Il en est de même dans les massues isolées après l'action du chlorure d'or. Mais quand elles ont été bien fixées en place, et qu'on les observe sur des coupes, on voit leurs noyaux toujours distants, placés l'un au-dessus de l'autre dans la traînée protoplasmique axiale, qui les renferme et s'élargit à leur niveau pour les envelopper. Cette traînée se poursuit au-dessus des noyaux jusqu'à la limite supérieure de l'élément; à ce niveau elle finit en pointe. Plus les massues sont courtes, plus les noyaux sont rapprochés, de telle sorte qu'on est conduit à se deman-

der si, dans une même coupe de l'ectoderme, certaines massues ne sont pas rétractées et d'autres déployées.

Jamais, sur une préparation bien fixée, l'on ne trouve autour du fuseau protoplasmique central et des noyaux la cavité pleine de liquide ou de boules transparentes d'aspect graisseux dont parle F.-E. Schultze. Cette cavité est artificielle; elle n'apparaît que dans les massues fixées par les solutions chromiques. Autour du fuseau central il n'existe rien que la substance transparente et réfringente qui donne à l'élément son aspect spécial. Cette substance est éminemment altérable; elle donne aisément des boules sarcodiques sur les pièces imparfaitement fixées. La massue paraît alors déformée sur ses bords et offre souvent dans son intérieur des vacuoles. L'erreur de F.-E. Schultze sur ce point de détail est intéressante à signaler, car on est amené naturellement à conclure que, s'il avait appliqué à l'étude de l'ectoderme semé de massues les solutions osmiques dont il a introduit l'emploi en histologie, il ne se serait pas trompé sur leur structure.

La substance réfringente des massues ne teint pas en orangé par le picro-carminate; elle prend une teinte jaune foncé en fixant l'acide picrique du réactif. Elle se colore en rose sous l'influence de l'éosine, en bleu pâle avec l'hématoxyline. Elle est limitée par une mince pellicule exoplastique qui est le siège de la striation transversale lorsqu'elle existe.

Cette striation est tout à fait superficielle; elle ne se voit que sur les massues bien déployées et fixées dans cet état; elle disparaît sur les massues fixées par le jus de citron ou l'acide formique au quart et traitées ensuite par l'or. Elle est d'une régularité admirable et ne se poursuit qu'exceptionnellement sur la tête de la massue; mais elle est ordinairement nette sur son corps et sur son pied. Je ne saurais mieux la comparer qu'à la fine striation simple qui subsiste sur les faisceaux musculaires primitifs atteints de dégénérescence colloïde ou de Zenker. Elle est formée de stries noires, parallèles, serrées, sur la coloration naturelle desquelles les réactifs n'ont aucune action. Après coloration par le carmin et traitement par la glycérine formiquée à 4 0/0, ces stries ne

prennent pas la teinte rose des disques minces des muscles striés traités de la même façon.

Les stries n'existent pas sur les massues embryonnaires de la peau des ammocètes. Chez ces larves de lamproie, on voit les massues se différencier sous forme de cellules à double noyau et offrant la forme d'une cloche qui reposerait sur la limite du derme par son extrémité évasée. Les noyaux sont placés côte à côte, et non l'un au-dessus de l'autre, au sommet de la cloche; ils sont logés dans une masse de protoplasma claire qui se poursuit de là comme une cloison de refend jusqu'à la base de l'élément, et s'effile au fur et à mesure qu'elle s'approche de cette dernière. La massue embryonnaire a dans cet état l'apparence de deux cellules accolées.

De pareils éléments présentent, on le voit, certains rapports généraux avec les cellules musculaires, et notamment avec celles de Purkinje, placées sous l'endocarde du mouton, par exemple. Même fuseau protoplasmique central, même double noyau placé dans ce fuseau, même division de l'écorce biréfringente en cylindres primitifs dans les intervalles desquels le protoplasma se poursuit en dessinant une sorte de réseau de Gerlach. Enfin les cellules en massue sont environnées d'une écorce striée. Mais cette striation périphérique n'a aucun des caractères typiques de celle des muscles à contraction brusque. On sait que tous les muscles striés montrent une substance contractile disposée constamment de façon à présenter : 1° un disque épais, 2° une bande claire traversée par un disque mince ou d'Amici; 3° un second disque épais, etc. Or, ici, rien ne permet d'admettre l'existence d'un disque contractile.

On est donc forcé de conclure que les massues de Schultze ne répondent, par leur constitution, à aucune espèce connue d'élément contractile. En effet, nous venons de voir qu'il est impossible de les identifier avec les muscles striés de quelque variété que ce soit; d'autre part, aucune variété de muscles lisses ne se montre enveloppée d'une production exoplastique striée en travers. Les éléments qui nous occupent, ne répondant à aucun de ceux chez lesquels la contractilité musculaire a été expérimentalement constatée, ne peuvent

être considérés *à priori* comme un cas particulier de ces derniers.

On ne peut donc ici passer de la forme à la fonction. Au point de vue de l'anatomie générale, il est seulement permis de dire que les massues de Schultze sont des édifications ectodermiques constituées sur le type général des cellules musculaires; que ce sont des *éléments cellulaires musculoïdes*, simple résultat de la tendance générale que possède l'ectoderme diffus à construire des productions sur un type analogue à celui des éléments musculaires vrais, mais qui sont peut-être en réalité adaptées à des fonctions spéciales que nous ignorons parce que la physiologie ne les a pas encore déterminées.

Le terme de *cellules musculoïdes*, qui ne préjuge rien, et ne fait qu'indiquer des analogies de forme, me paraît devoir être proposé pour désigner les corps en massue. Je ne discuterai pas l'opinion de F.-E. Schultze, qui voit dans ces corps des homologues des glandes sébacées. Cette opinion ne se soutient pas puisqu'elle est tout entière fondée sur des erreurs de préparation.

III

CELLULES NEUROÏDES DE L'ECTODERME (CELLULES GRANULEUSES DE KÖLLIKER).

Exoplasme. — Écorce granuleuse en piqueté de lime; noyau de l'écorce. — Filament cylindrique simple, bifide, double, absence de striation longitudinale et de fibrilles dans ce filament. — Masse centrale hyaline, origine du filament, son noyau. — Crosse intra-cellulaire, conditions de sa production. — Cellules neuroïdes embryonnaires et apolaires de l'ammocète. — Importance morphologique des cellules neuroïdes pour expliquer le remaniement de l'ectoderme modelé, entre sa cuticule et sa basale, sans l'intervention des vaisseaux pénétrants.

Partout où l'on rencontre les cellules musculoïdes, on trouve à côté d'elles, dans l'ectoderme de la grande lamproie, des cellules découvertes par Kölliker[1] et qu'il nomma cellules

[1] A. Kölliker. *Wurtzburger Naturw. Zeitschrift*, t. I, fasc. 1, p. 7.

granuleuses (*Kornzellen*). Nous les appellerons *cellules neuroïdes* parce qu'elles présentent au premier abord de grandes ressemblances avec les cellules nerveuses proprement dites, auxquelles on les compare ou même on les assimile complètement, depuis les travaux dont elles ont été l'objet de la part de Max[1] et de F.-E. Schultze[2].

Ces cellules ont la même distribution générale que les massues dans l'épaisseur de l'ectoderme stratifié. Tout autour d'elles, les cellules épidermiqes se disposent de façon à former des coques pour les recevoir, et s'arrangent pour laisser leurs expansions se diriger librement vers la ligne vitrée du derme où elles prennent leur implantation.

Les cellules neuroïdes sont arrondies ou ovalaires, et en général du volume des têtes renflées en massue des cellules musculoïdes. Elles sont limitées par un exoplasme net, à double coutour, et qui se poursuit en s'amincissant sur leurs expansions à la façon d'une mince gaine. En dedans de cet exoplasme existe une masse granuleuse, que Kölliker décrivit avec raison comme formée de grains d'une extrême finesse (*Korner fein*) et qui double l'exoplasme à la façon d'une épaisse écorce. F.-E. Schultze considère au contraire cette écorce comme formée de grosses granulations irrégulièrement semées, mais cet aspect est dû à l'action des bichromates qu'il employait ; et quand on examine les cellules qui nous occupent après fixation par l'osmium, soit en solutions, soit mieux en vapeurs, on voit que l'écorce qui forme leur globe est constituée par des grains très fins, placés les uns par rapport aux autres de manière à former un dessin d'une grande régularité. On ne saurait mieux comparer ce dessin qu'à celui formé par les grains d'une fine lime disposés à la surface de l'outil suivant une ordonnance lozangique. J'ai essayé de reproduire cet aspect dans la figure 5 de la planche VII; mais sans y parvenir complètement, malgré tous le soin que j'y ai apporté. Si l'on fait une coupe en travers, et extrêmement mince, d'une des grosses cellules bipolaires du ganglion

[1] Max Schultze. *Muller's Archiv*, 1861, p. 299.
[2] F.-E. Schultze. Travail déjà cité, p. 162-165.

subjacent aux crêtes acoustiques de la lamproie, on voit que son globe protoplasmique central est formé de granulations disposées régulièrement et d'une façon très analogue à celle existant dans le globe des cellules neuroïdes.

Sur les grosses cellules neuroïdes, cette écorce granuleuse en forme de globe renferme un noyau spécial, vésiculeux , nucléolé, rond, et de petite dimension. Ce noyau est toujours légèrement excentrique à la façon de celui des cellules nerveuses ganglionnaires. Il est placé dans l'épaisseur des granulations qui conservent autour de lui leur dessin en quadrillé. Mais, sur les petites cellules neuroïdes, il paraît manquer; il n'existe là qu'un noyau central beaucoup plus gros et qui ne manque jamais; ce dernier noyau est, nous le verrons un plus loin, celui du *filament cylindrique.*

Sur l'ectoderme dont les éléments ont été bien fixés sans rétraction, c'est-à-dire dans lequel on voit nettement le fuseau central et les deux noyaux des massues séparés et distants, le globe granuleux des cellules neuroïdes montre à son centre un corps brillant, clair, incolore comme du verre blanc, et ne renfermant aucune granulation. Ce corps affecte souvent la forme d'un cône, dont la pointe gagne le pôle supérieur de la cellule et se termine contre l'exoplasme, tandis que sa base. élargie en entonnoir, se continue avec le filament que j'appellerai *filament cylindrique hyalin.*

A la portion moyenne du cône est un gros noyau ovalaire, vésiculeux, uni-nucléolé, à grand axe souvent transversal, et que la substance du cône enveloppe de toutes parts. Le filament cylindrique est le prolongement pur et simple de cette substance. Il file dans l'ectoderme, entouré de sa gaine exoplastique propre, jusqu'à la limitante vitrée du derme ou il se termine par une extrémité mousse analogue à celle d'un agitateur de verre. Ni l'osmium, ni le chlorure d'or ne dessinent sur ce filament hyalin de striation qu'on puisse rapporter à des fibrilles. Il diffère donc absolument du prolongement de Deiters auquel F.-E. Schultze l'a comparé. Il ne pénètre jamais dans le derme et n'a aucune relation avec les nerfs proprement dits. Ces derniers sont, chez la lamproie, si volumineux et si typiques, même dans leurs plus fines expan-

sions, que l'assertion qui précède peut être formulée sans aucune réserve.

F.-E. Schultze pense que chaque cellule neuroïde émet au moins deux filaments hyalins, mais l'examen d'un grand nombre de préparations m'a conduit à une conclusion opposée. Rarement le cône hyalin central émet un filament double à son origine; mais souvent le filament, émis unique, se bifurque en Y après un certain trajet. Les deux filaments divergent alors, et, tout en ayant une direction générale perpendiculaire à l'ectoderme, passent dans un plan antérieur, postérieur ou latéral à celui qui leur a donné naissance. Il en résulte que l'on voit filer, dans l'ectoderme, des fibres qui courent dans une série de plans; disposition très intéressante en ce qu'elle montre qu'une couche épidermique peut se différencier de manière à se disposer en fibres qui se mélangent aux éléments ordinaires et qui, quand elles sont nombreuses, modifient absolument l'aspect bien connu du revêtement épithélial.

Les filaments hyalins sont élastiques et extensibles. Quand la peau est fixée dans un liquide tel que la solution osmique à 1 0[0, de façon que les éléments de l'ectoderme n'aient pas subi de rétraction, leurs relations avec le globe cellulaire et son cône central hyalin sont celles que je viens de décrire. Mais quand une légère rétraction s'est opérée, et que l'ectoderme, s'étant tassé sur lui-même, a été fixé dans sa forme à cet état, le filament hyalin rentre dans le globe cellulaire et y subit des réduplications en forme de crosses très élégantes. Les coudes de ces crosses de rétraction font saillie dans divers sens, et se montrent comme des bosselures ou des genoux sur le trajet du filament enroulé. Le noyau occupe le centre de cet empelotonnement qui, à ma connaissance, n'avait pas signalé par les auteurs qui se sont occupés de la question.

Pas plus que les cellules en massue, celles que je viens de décrire ne peuvent être identifiées avec les cellules nerveuses. La fibrillation caractéristique du cylindre d'axe, et qui seule permet de le définir, manque absolument au filament cylindrique hyalin. Comme il s'agit ici d'un caractère

primordial, nous devons donc conclure que les cellules granuleuse de Kölliker ne sont pas des cellules nerveuses vraies, mais bien des édifications *neuroïdes*, et se rapprochant des différenciations vraiment nerveuses de l'ectoderme seulement par des caractères généraux de *végétation*, dont le principal est la production d'une longue fibre plus ou moins ramifiée, toujours cylindrique et régulière.

Cette production est un phénomène secondaire, ainsi du reste que celle du noyau accessoire de l'écorce granuleuse. En effet, chez les ammocètes, les cellules granuleuses forment des globes arrondis, remplis de grains dans toute leur épaisseur, et sont munies d'un noyau central volumineux unique. Elles n'emettent aucun filament et sont donc *apolaires*.

En terminant cette étude, je ferai remarquer que l'ectoderme diffus des animaux inférieurs semble posséder la propriété d'édifier certaines formes cellulaires sur un type général qui rappelle celui des éléments musculaires et nerveux ganglionnaires. Mais, à l'inverse de l'ectoderme modelé, *il n'achève pas ces formes*. Parvenues à un certain point de leur évolution, les espèces d'ébauches ainsi construites prennent des caractères spéciaux pour s'adapter à des fonctions qui nous sont, dans le cas particulier des cellules musculoïdes et neuroïdes, absolument inconnues. Au point de vue purement morphologique, de semblables phenomènes évolutifs, se passant sans aucune immixtion des tissus connectif et vasculaire, dans un épithélium vrai, limité par une basale et une cuticule, sont néanmoins du plus haut intérêt. Ils rendent moins difficiles à concevoir les changements encore plus profonds qui s'opèrent dans le névraxe épithélial primitif, au cas où, comme chez les vertébrés inférieurs tels que les cyclostomes, ce névraxe se modifie entre sa cuticule et sa basale, sans le secours des vaisseaux pénétrants, pour édifier des centres nerveux exsangues tels que la moelle épinière et la rétine.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE VII.

FIGURE 1. — Ensemble des couches profondes de l'ectoderme de la tête du Petromyzon marinus (fixation par la solution osmique à 1 0/0. Coloration au picrocarminate d'ammoniaque, conservation dans la glycérine. *N*. Cellules neuroïdes avec leur filament recourbé en crosse et pelotonné autour du noyau; — *n*, filaments hyalins partant des cellules neuroïdes. — *M*. Massues coupees obliquement ; *m*, leurs pieds d'insertion; — *a*, couche profonde de l'ectoderme à cellules cylindriques; — *b*, réseau muqueux proprement dit.

FIGURE 2. — Cellules neuroïdes et musculoïdes de l'ectoderme fixé sans rétraction par l'osmium en solution à 1 0/0 ; coloration au picrocarminate, examen dans la glycérine picro-carminée.

M. M. Cellules musculoïdes, *SS*. leur striation transversale. — *P*. Fuseau protoplasmique central et ses deux noyaux vésiculeux uni-nucléolés.

N. Cellule neuroïde ; *n*, noyau de son écorce granuleuse. On voit au centre de cette dernière le cône hyalin entièrement déployé, son gros noyau et un double filament hyalin qui part de son extrémité inférieure.

N'. Cellule neuroïde dont le cône hyalin est un peu rétracté. *ex*, son exoplasme, *n*, noyau de l'écorce granuleuse.

M' Cellule musculoïde dont les deux noyaux masqués par la cellule neuroïde *N* sont voisins l'un de l'autre dans le fuseau protoplasmique incomplètement déployé.

E. Cellules épidermiques ordinaires.

(Objectif n° 7, oculaire 1, de Vérick, tube baissé ; chambre claire, projection sur la table.)

FIGURE 3. — Cellule neuroïde isolée après l'action du chlorure d'or (méthode de Lœwit). — *n*, noyau du cône hyalin entouré par le filament déployé en crosse. — *e*, gaine exoplastique du filament à son origine. (Même système, tube levé, projection sur la table.)

FIGURE 4. — Cellule musculoïde préparée par la même méthode ; *n*, noyaux jumeaux. — *e*, exoplasme — *S. L*, striation longitudinale (même grossissement).

FIGURE 5. — Cellule neuroïde de l'ectoderme fixé par les vapeurs osmiques. — *n*, noyau du cône hyalin. — *p*, filament cylindrique hyalin, *p'* sa portion rétractée intra-cellulaire ; *ex*, exoplasme. — L'écorce granuleuse montre le piqueté régulier en dessin de lime (obj. n° 7. — Oculaire 1, de Vérick, tube baissé, projection à la chambre claire sur la table ; picro-carminate et glycérine).

II

ÉTUDE SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE COMPARÉE DES CHLORURES ALCALINS,

par M. Charles RICHET.

I

En 1867 [1], M. *Rabuteau* formula une ingénieuse proposition sur le poids atomique des métaux comparé à leur toxicité. Les métaux, dit-il, sont d'autant plus actifs physiologiquement que leur poids atomique est plus élevé. Ainsi le potassium est plus actif que le sodium, le baryum plus actif que le calcium, etc.

A plusieurs reprises, M. *Rabuteau* est revenu sur cette proposition qu'il a modifiée et complétée par un certain nombre d'expériences instructives [2].

M. *Rabuteau* a été ainsi amené à conclure que la relation entre le poids atomique et la toxicité ne s'observe que si l'on prend pour type une même famille chimique, par exemple la série des métaux alcalins ou la série des métaux alcalino-terreux, etc. En effet, comme il le dit avec raison, il n'y a de comparaisons possibles que pour les corps dont les propriétés chimiques sont plus ou moins analogues.

Même en prenant des métaux de la même série, M. *Ra-*

[1] Etude expérimentale sur les effets physiologiques des fluorures et des composés métalliques en général. *Thèse pour le doctorat en médecine.* Paris, 1867, n° 95, p. 53.

[2] *Bullet. de la Soc. de biol.*, 1865, p. 113, p. 238, 1874, p. 183, 1882, p. 376, et *Eléments de toxicologie. Eléments de thérapeutique, passim*, etc.

buteau a reconnu qu'il existe des exceptions, par exemple, le rubidium et le cuivre. Mais, d'après lui, ces exceptions n'infirment pas la règle générale.

La loi posée par M. *Rabuteau* trouva un défenseur dans M. *Blake*[1]. Ce savant, qui, en 1839 et en 1840, avait établi que les réactions physiologiques produites par les sels métalliques sont déterminées par leurs relations d'isomorphisme, se rallia à l'opinion de M. *Rabuteau*, et fit sur des métaux de différentes séries des expériences qui lui parurent confirmer la proportionnalité du poids atomique et de la toxicité.

Malgré l'intérêt que devrait, ce semble, provoquer ce genre de recherches, peu de travaux ont été faits, soit pour confirmer, soit pour infirmer la loi de M. *Rabuteau*. Je ne puis guère citer à ce sujet qu'un travail de M. *Husemann*[2].

M. *Husemann*, expérimentant avec le lithium, a montré que ce corps est beaucoup plus toxique que le sodium, quoique son poids atomique soit plus faible.

Par des méthodes un peu différentes de celles qu'ont employées les divers physiologistes cités plus haut, j'ai montré que la loi de M. *Rabuteau* souffre de telles exceptions, et si nombreuses, qu'on ne peut lui donner le nom de loi[3].

Il m'a paru utile de reprendre ces études dans leur ensemble, et c'est le résultat de mes expériences que je viens exposer ici.

II

Ce qui constitue l'intérêt de cette question, c'est qu'on peut espérer se faire, par l'analyse minutieuse des propriétés toxiques des métaux, une idée exacte de la nature même de la mort des tissus, de sorte que l'examen de la loi posée par M. *Rabuteau* peut servir d'introduction à la toxicologie gé-

[1] *Sur le rapport entre l'isomorphisme, les poids atomiques et la toxicité comparée des sels metalliques. Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1882, 1er sem. p. 1055.

[2] Analysé dans la *Revue des sciences méd.*, t. VII, p. 543 d'après un travail qui a paru dans les *Gottinger Nachrichten*.

[3] *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 24 oct. 1881, p. 649, et 13 mars 1882, p. 742.

nérale, et par conséquent à la physiologie générale. Quoi de plus important que de relier la fonction toxique d'un corps à sa fonction chimique? La chimie a atteint un bien plus haut degré de perfection que la toxicologie; partant, il y aurait tout avantage à faire rentrer les lois de la toxicologie dans les lois de la chimie.

On comprend que, par suite du très grand nombre de substances qui sont à étudier, et cela d'une manière approfondie, si l'on veut faire des expériences suffisamment concluantes, il est impossible d'examiner tous les métaux. Il est donc nécessaire de se limiter, et de ne prendre qu'une seule famille chimique, de manière à déterminer exactement l'activité toxique des métaux de cette famille.

J'ai pris pour type la famille des métaux alcalins, qui est très bien caractérisée, et dans laquelle les métaux ont un poids atomique très variable.

Tous les métaux de cette famille ont des propriétés chimiques fort semblables :

1° Ils décomposent l'eau à froid;

2° Leurs oxydes et leurs chlorures sont très stables et indécomposables par la chaleur;

3° Leurs chlorures, leurs oxydes, et leurs sulfures sont solubles;

4° Ils sont mono-atomiques;

Ces métaux sont les suivants :

	Poids atomique.
Lithium (Li)	7
Sodium (Na)	23
Potassium (K)	39
Rubidium (Rb)	85
Césium (Cs)	133

En représentant par 1 le poids atomique du lithium, on a la série suivante :

Lithium	1
Sodium	3
Potassium	6
Rubidium	12
Césium	19

Par conséquent, si la loi de proportionnalité était exacte, le césium devrait être 19 fois plus toxique, le rubidium 12 fois plus toxique que le lithium, etc. Tout au moins, pour ne pas exiger trop de rigueur d'une loi qui ne peut être qu'assez approximative, on devrait, dans cette série chimique parfaitement homogène, constater une toxicité de plus en plus grande, à mesure que l'on passe du lithium au sodium, au potassium, au rubidium, etc.

A cette série chimique si bien caractérisée, il faut joindre l'ammonium (AzH^4) qui joue le rôle d'un radical métallique, et qui se comporte comme un véritable métal dans ces combinaisons avec les acides. Son poids atomique serait de 18 : il faut donc le placer entre le lithium et le sodium. On aura ainsi la série suivante :

Lithium	7	1
Ammonium	18	3
Sodium	23	3
Potassium	39	6
Rubidium	85	12
Césium	133	19

C'est sur cette série de métaux qu'ont porté mes expériences[1].

III

J'aurai peu de choses à dire des recherches qui ont été faites précédemment sur ces mêmes substances.

D'abord pour les sels de potassium et de sodium, un nombre considérable de travaux a été fait. Je ne saurais les

[1] M. Rabuteau, dans un travail récent, range le lithium dans la série magnésienne. Mais la plupart des chimistes, sinon tous, sont d'accord pour mettre le lithium dans la série alcaline. D'ailleurs, dans quelque série qu'on place le lithium, il n'en faudra pas moins admettre, ainsi qu'on le verra par la suite, d'une part qu'il est toxique, à faible dose ; d'autre part qu'il a un poids atomique très petit ; le plus petit de tous les corps simples connus. Notons tout de suite que le bismuth, dont le poids atomique est le plus élevé de tous les corps, paraît à peu près inoffensif, tandis que le lithium, dont le poids atomique est le plus petit de tous, est très toxique. Cette seule considération devrait faire douter de la loi susdite.

analyser ici, car ils n'ont point été entrepris au point de vue qui nous occupe en ce moment. Depuis le beau travail de M. *Bouchardat* (1846), on sait très bien que le potassium est beaucoup plus toxique que le sodium. C'est un point qui est hors de contestation, et sur lequel il est inutile d'insister, car tous les expérimentateurs ont vérifié le fait. Mais dans les expériences qui ont été pratiquées jusqu'ici, on a négligé d'établir quel est, par rapport au poids de l'animal, la dose toxique *limite* de métal injecté. De plus, on n'a pas toujours expérimenté avec des sels ayant un même radical acide, de sorte que les résultats ne sont pas exactement comparables. C'est ce qui nous a mis dans la nécessité de faire quelques recherches rigoureusement comparatives sur les sels de potassium et de sodium [1].

Pour les sels d'ammonium, il en est de même. On connaît bien leur action physiologique, on sait qu'ils sont toxiques et convulsivants, beaucoup moins toxiques que le sodium, et à peu près aussi toxiques que le potassium, sinon plus toxiques. Mais la relation précise n'a pas été établie.

Si les travaux entrepris sur l'action toxique du potassium, du sodium et de l'ammonium sont considérables, en revanche un tout petit nombre de recherches ont été faites sur les autres métaux alcalins.

Pour le lithium, ses oxydes et ses sels, le travail principal est le travail de M. *Husemann*, cité plus haut. Ce physiologiste pense que le lithium est à peu près trois fois plus toxique que le potassium, à poids égal; et cela chez les animaux à sang chaud, comme chez les animaux à sang froid. En outre, le lithium aurait une action physiologique analogue à celle du potassium. C'est un poison qui, selon M. *Husemann*, paralyse le cœur. Il diminue le nombre des pulsations cardiaques, et arrête le cœur en diastole, alors que l'excitabilité des nerfs, des centres nerveux et des muscles

[1] Il en est ainsi bien souvent en physiologie. Quelque précises que soient les expériences des devanciers, on est souvent forcé de les répéter, car elles n'ont presque jamais été faites exactement au point de vue qu'on étudie, de sorte que beaucoup de détails nécessaires échappent.

est conservée. Cet arrêt du cœur paraît dû à l'excitation bulbaire transmise par le pneumogastrique.

M. *Rabuteau* [1] a vu survenir la mort d'un chien après des injections de 3 à 4 grammes de sulfate de lithium. Il a observé un flux intestinal, des vomissements, et des convulsions tétaniques soudaines. Ces symptômes diffèrent donc notablement de ceux qu'a observés M. *Husemann*.

M. *Valentin* [2], plaçant des grenouilles dans les solutions de divers sels métalliques, a vu que les grenouilles meurent aussi vite dans des solutions contenant 100 grammes par litre de chlorure de lithium que dans des solutions contenant les mêmes proportions de chlorure de potassium. Le chlorure d'ammonium paraît être plus toxique, tandis que les chlorures des métaux alcalino-terreux amènent la mort beaucoup plus tard.

Souvent les médecins ont employé le bromure de lithium, lui attribuant des effets hypnotiques supérieurs à ceux du bromure de potassium; mais je ne connais pas d'expérience physiologique faite sur ce sujet, et en général on a prescrit les divers sels de lithium sans connaître l'action physiologique de ces substances.

MM. *Romier* et *Corvisart* [3] ont injecté une solution de carbonate de lithine dans le rectum, et ils en ont conclu que la lithine est absorbable. M. *Bordier* dit à ce propos que la lithine est diurétique, et que son emploi intempestif est loin d'être inoffensif.

M. *Charcot* [4] dit aussi que le carbonate de lithine ne doit pas être donné à des doses supérieures à 4 ou 5 grammes, sous peine de provoquer des accidents sérieux de dyspepsie.

Enfin, M. *Runge*, dans un travail fait à un tout autre point de vue, rapporte qu'il a fait ingérer à des lapins, par l'estomac, un gramme de carbonate de lithine, et que cette dose a entraîné la mort [5].

[1] *Traite élementairo de chimie méd*,, p. 412, 1re partie.

[2] *Zoitschrift für Biologie*, t. XIV, p. 320, d'après la *Revue des sciences méd.*, t. XIII, p. 129.

[3] Cités par M. BORDIER, *Journal de thérapeutique*, 1878, t. V., p. 100.

[4] Cité dans l'article LITHIUM, du *Dic. encycl. des sciences méd.*

[5] *Archiv fur experimentellen Pathologie*, t. X, p. 241.

Pour le rubidium, il n'y a, ce me semble, que quatre expériences qui aient été faites. Deux sont dues à M. *Grandeau* [1] qui constata que 0.66 de chlorure de rubidium n'ont pas empoisonné un lapin, et qu'un gramme du même sel n'a pas empoisonné un chien. M. *Rabuteau* [2] a ingéré 25 centigrammes d'iodate de rubidium, sans éprouver aucun trouble physiologique. En outre, il a fait ingérer 50 centigrammes de ce sel à un chien sans observer aucun effet.

Quant au césium, il n'y a à ma connaissance aucune expérience qui ait été faite sur l'action physiologique de ce métal rare.

IV

Avant d'entrer dans l'exposé de mes propres racherches, je voudrais indiquer autant que possible quelle est, d'après les expériences antérieures, la toxicité relative des métaux alcalins.

Mais, pour que la comparaison soit irréprochable entre l'action physiologique de deux métaux, il faut n'envisager que les sels d'un même acide. Car, dans un sel qui contient un radical électro-négatif et un radical électro-positif, il peut exister des différences tenant à l'un ou à l'autre. Il est certain, par exemple, qu'un oxalate sera plus toxique qu'un acétate, et que les effets de l'iodure de sodium ne sont pas identiques à ceux du chlorure de sodium.

Comme on ne peut employer ni des sels insolubles, ni des sels où l'acide est plus ou moins toxique, comme les azotates, les bromures, etc., il n'existe guère, en définitive, que trois sortes de sels commodes pour l'étude physiologique; les acétates, les chlorures, les sulfates. Mais le sulfate de potasse est peu soluble, et, si l'on veut poursuivre ces recherches pour la série des métaux alcalino-terreux, on se heurte à de nombreuses difficultés, car les sulfates de baryum, de strontium, etc., sont insolubles.

[1] *Expériences sur l'action physiologique des sels de potassium, de sodinm et de rubidium. Journal de l'anat. et de la physiol.*, 1867, p. 378.

[2] *Éléments de chimie minérale*, p. 409.

Pour cette cause, le choix ne peut être fait qu'entre les acétates et les chlorures. J'ai préféré ces derniers sels, car ils se prêtent plus facilement à la purification et à l'analyse ; en outre, ils sont bien plus stables que les acétates, et ils ne se décomposent pas dans l'économie.

J'ai pensé qu'il était utile de rapporter le poids du métal au poids de l'animal mis en expérience. En outre, comme les animaux à sang chaud et les animaux à sang froid ont des propriétés physiologiques tout à fait différentes, il sera bon de séparer complètement les expériences faites sur les grenouilles et animaux à sang froid, et les expériences faites sur des animaux à sang chaud.

Relativement au chlorure de potassium, les expériences de MM. *Ringer et Murrell*[1], nous montrent que le chlorure de potassium[2], à la dose de 1 gramme pour 1698^{gr}, a paralysé complètement une grenouille en 25 minutes, soit à la dose de 0,308 de métal par kilogramme du poids de l'animal. Ce chiffre ne représente probablement pas le minimum de la dose toxique, car les auteurs se sont préoccupés seulement, dans ce travail que nous citons, de la persistance plus ou moins longue de l'irritabilité musculaire après l'empoisonnement par le potassium.

MM. Aubert et Dehn ont fait un travail important pour déterminer la dose toxique du chlorure de potassium et de quelques autres sels du même métal. Leurs nombreuses expériences, faites sur des chiens, les ont conduits aux résultats suivants que nous reproduisons intégralement.

[1] *Action of potash salts. Journal of physiology*, t. I, n° 1, p. 84.

[2] Dans mes expériences, comme on le verra par la suite, je n'indiquerai pas la dose de sel, mais seulement la dose de métal employé. Par suite des proportions différentes de métal dans chaque sel :

1	gramme de	chlorure de	potassium	contient	0,523 de métal.
1	—	—	sodium	—	0,393 —
1	—	—	lithium (anhydre).		0,164 —
1	—	—	rubidium		0,708 —

[3] *Uber die Wirkungen des Kaffees* (*Archives de Pflüger*, t. IX, p. 118).

SELS DE POTASSIUM.	DOSE TOXIQUE DU SEL par kilogr. du poids de l'animal.	DOSE TOXIQUE DU MÉTAL par kilogr. du poids de l'animal.
Chlorure	De 1.36 à 1.06	De 0.715 à 0.560
Sulfate	— 1.30 à 1.09	— 0.600 à 0.410
Azotate	— 2.18 à 1.58	— 0.829 à 0.610
Phosphate	— 2.70 à 2.45	— 0.780 à 0.702
Acétate	— 1.60 à 1.37	— 0.640 à 0.550

Ainsi, pour le chlorure de potassium, la dose mortelle est entre 0.7 et 0.6 de métal par kilogramme du poids de l'animal. Ce chiffre paraît être assez constant, quel que soit le radical acide du sel potassique employé.

Quant au chlorure de sodium, MM. *Aubert* et *Dehn* n'ont fait qu'une expérience avec cette substance, et elle ne peut servir à déterminer la dose toxique.

M. *Falck*[1], en injectant dans le sang ou en faisant absorber par l'estomac des doses considérables de sodium, a été amené à penser que ce sel est beaucoup plus toxique qu'on le suppose en général. Un chien pesant 4,370 grammes, reçut 21 grammes de chlorure de sodium, et mourut. Un autre chien pesant 10,170 grammes, mourut après injection de 30 grammes du même sel. La dose toxique a donc été, pour le second, de 1.16 de métal pour 1 kilogramme du poids du corps, et pour le premier, de 1.8. M. Falck a remarqué que les chiens ainsi intoxiqués émettent des spumosités bronchiques sanguinolentes, et que le cœur a continué à battre, après que la respiration et les mouvements réflexes ou volontaires ont cessé.

Sur le chlorure de lithium, nous possédons des résultats moins précis encore. M. *Husemann*, autant que j'en puis juger par l'analyse de son ouvrage, a constaté que le chlorure de lithium agit, à poids égal, aussi énergiquement que le chlorure de potassium ; de sorte que, comme le premier contient dans une molécule un poids moindre de métal, relativement au chlore, il s'ensuit qu'à poids égal, le lithium serait

[1] *Ein Beitrag zur Physiologie des Chlornatriums.* (Archives de Virchow, t. LVI, p. 315).

à peu près quatre fois plus toxique que le potassium, et cela aussi bien chez les animaux à sang chaud (lapin) que chez les animaux à sang froid. M. *Husemann* pense que le chlorure de lithium agit comme un poison paralysant du cœur.

M. *Rabuteau* a fait l'expérience suivante avec le chlorure de lithium[1] sur un chien de taille au-dessous de la moyenne[2].

M. *Grandeau* (*loc. cit.*, p. 380), chez un chien de 10 kilogrammes environ, a provoqué la mort par 1 gramme de chlorure de potassium, soit par une dose de 0,0522 de métal par kilogramme, mais il est probable, quand on lit le récit de son expérience, qu'il y a eu un arrêt du cœur de l'animal par la substance saline injectée. Chez un lapin, une dose de 0,23 de chlorure de potassium a amené la mort, tandis que chez un chien, l'injection de 1 gramme de chlorure de sodium n'a produit aucun effet physiologique.

Pour ce qui est du chlorhydrate d'ammoniaque, on sait que cette substance, comme la plupart des sels ammoniacaux, est toxique. Injecté à la dose de 5 grammes, dans le sang d'un chien, le chlorhydrate d'ammoniaque paralyse le cœur[3].

En tout cas, la relation qu'on peut établir entre le chlorhydrate d'ammoniaque et les autres chlorures des métaux alcalins n'a pas encore été nettement précisée.

En résumé, il y a dans la science un certain nombre de faits qui permettent d'affirmer que le chlorure de sodium est moins toxique que le chlorure de potassium. Mais quant à déterminer quelle est la relation exacte de la toxicité de ces deux métaux, il me semble qu'on ne saurait le faire encore.

Pour ce qui est des chlorures de lithium, de rubidium et de césium, nous ne possédons jusqu'ici que des notions tout à fait insuffisantes.

[1] *Mém. de la Soc. de biol.*, 1868, p. 24.

[2] Malheureusement le poids n'est pas indiqué. On peut supposer qu'il pesait environ 6 kilogrammes. M. Rabuteau a injecté 3 grammes de chlorure de lithium fondu, c'est-à-dire 0,49 de lithium métallique, il n'a obtenu que des vomissements et de la diarrhée, et l'animal a survécu. Cette dose répond à environ 0,03 par kilogramme, si le chien pesait 6 hilogrammes.

[3] Rabuteau. *Éléments de toxicol.*, p. 293.

V

Je voudrais exposer d'abord les résultats des expériences que j'ai faites sur les poissons. Quoiqu'elles puissent, au point de vue de l'interprétation, donner lieu à quelques critiques, elles me paraissent cependant assez démonstratives.

Pendant l'automne de 1881, j'ai profité de mon séjour au bord de la Méditerranée pour faire sur les petits poissons qui abondent dans ces parages des expériences très simples. Elles consistent à placer un poisson dans une quantité d'eau de mer suffisante pour fournir l'oxygène nécessaire à la respiration de l'animal, et à mettre dans cette eau une quantité connue de telle ou telle matière saline. On a ainsi des solutions contenant 1, 2, 10 ou 100 grammes, etc., de telle ou telle substance, et on peut apprécier les effets de ce milieu toxique sur la vie du poisson.

Quelques expériences préparatoires ont été nécessaires. Il s'agissait, en effet, de savoir si le milieu confiné dans lequel vit le poisson devient toxique, par suite de l'absence de l'oxygène et de la présence de l'acide carbonique.

La solution de ce premier problème est facile.

Si l'on met un poisson, dont le poids dépasse 100 grammes, dans un cristallisoir plein d'eau de mer, et dont la contenance est d'environ 3 litres d'eau, le poisson meurt en quelques heures.

Mais si le poisson est de plus petite taille, — et les animaux sur lesquels j'expérimentais ne dépassaient jamais le poids de 40 grammes, — la survie est indéfinie. Par exemple, j'ai conservé vivante pendant 15 jours une girelle (*Iulis vulgaris*), pesant 24 grammes, dans deux litres d'eau de mer).

La forme du vase exerce assurément une influence notable. Ainsi dans une éprouvette un poisson meurt très vite; tandis qu'il vit indéfiniment dans un cristallisoir contenant la même quantité d'eau. C'est que l'oxygène de l'air, au fur et à mesure que l'oxygène dissous dans l'eau est consommé par le poisson, se redissout dans l'eau, quand la surface du vase est large et suffit ainsi à la respiration du poisson.

On peut donc garder en vie, pendant un temps indéfini, c'est-à-dire plus de quinze jours, des girelles et des serrans (*Serranus cabrilla*), ne pesant pas plus de 50 grammes, dans un cristallisoir contenant deux, trois, ou quatre litres d'eau de mer.

Une seule précaution est nécessaire si l'on veut obtenir des résultats quelque peu précis. Quoiqu'il n'y ait pas aux régions où je faisais mes expériences (Carqueiranne, près de Toulon) une très grande profondeur dans les parties de la mer voisines du rivage, cependant, en général, les poissons sont pêchés à une profondeur de 30 à 50 mètres environ. Ils sont donc soumis à une pression atmosphérique de 3 à 5 atmosphères. Aussi leur vessie natatoire fait-elle, au moment où on les sort de l'eau, hernie à travers l'anus (pour les girelles) ou la gueule (pour les serrans). Cette dilatation extrême de la vessie natatoire, probablement aussi d'autres causes diverses, comme la moindre tension de l'oxygène dissous, modifie profondément la fonction respiratoire, de sorte que tous les poissons qui ont été pêchés, et qu'on a ensuite placés dans l'aquarium, ne survivent pas. Il n'y en a guère que la moitié tout au plus qui puissent résister au changement considérable de pression.

Aussi, après chaque pêche, une fois que les poissons ont été mis dans l'aquarium, observe-t-on dès le premier jour une mortalité de 30 0/0. Le second jour la mortalité est de 15 0 0 environ, le troisième jour de 5 0/0 environ, tandis qu'après le quatrième ou le cinquième jour, les survivants survivent définitivement et indéfiniment.

Il s'ensuit que pour faire des expériences sur la respiration des poissons de mer dans les milieux toxiques, il faut prendre les sujets qui ont séjourné déjà cinq ou six jours dans l'aquarium. Ceux-là se sont habitués à une respiration différente de la respiration à de grandes profondeurs; ils se sont accoutumés à respirer de l'oxygène dont la pression n'est que d'une atmosphère.

Si alors on place un de ces petits poissons dans un cristallisoir à large surface, contenant deux litres d'eau, l'animal vit indéfiniment. Si au contraire l'animal est placé dans

une eau intoxiquée, il meurt au bout d'un temps variable.

Il était vraisemblable que la mort serait d'autant plus rapide que la solution saline toxique serait plus concentrée. L'expérience a démontré qu'il en est ainsi, comme on le verra par la suite.

J'ai pu par cette méthode expérimenter l'influence des milieux toxiques. J'ai étudié à ce point de vue non seulement les chlorures des métaux alcalins; mais les chlorures de beaucoup d'autres métaux; toutefois je ne donnerai ici que les expériences faites avec les chlorures alcalins[1].

A. Chlorure de potassium.

1. Girelle placée à 2 h. 15 m. dans une solution contenant 1,31 de K (par litre).

A 2 h. 25 m., sur le flanc.
A 2 h. 30 m., mort apparente. Conservation des réflexes.
A 2 h. 40 m., mort.

2. Girelle placée à 2 h. 45 m. dans une solution contenant 0,66 de K.

A 3 heures, sur le flanc.
A 4 heures, mort.

3. Girelle placée à 9 heures, dans une solution contenant 0,39 de K.

A 1 heure, sur le flanc.
A 5 heures, agitation asphyxique.
A 5 h. 50 m., mort.

4. Serran placé à 1 h. 55 m. dans une solution contenant 0,66 de K.
A 2 h. 35 m., mort.

5. Girelle placée à 7 h. 30 m. (matin), dans une solution contenant 0,23 de K.

A 3 h. 30 m., vivante.
Trouvée morte le lendemain matin à 8 heures.

6. Girelle placée à 5 heures (soir) dans une solution contenant 0,131 de K.
Morte le lendemain à 3 heures.

7. Girelle placée à 5 heures (soir) dans une solution contenant 0,094 de K.
Vivante le lendemain.
Vivante le surlendemain à 6 heures du soir.

8. Girelle placée à 4 heures dans une solution contenant 0,105 de K.
Morte le lendemain à 3 heures.

[1] *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 21 oct. 1881, p. 649.

On peut résumer dans le tableau suivant ces huit expériences :

Dose de K. (par litre).	Durée de la vie.
—	—
1.31	0,25′
0.66	0,40′
0.66	1 h. 15′
0.39	8 h. 50′
0.26	environ 15 h.
0.131	22 h.
0.105	23 h.
0.094	indéfinie, c'est-à-dire plus de 48 h.

On voit combien est régulière la progression de la durée de la vie, à mesure que la dose toxique diminue.

Il fallait évidemment choisir un critérium arbitraire pour déterminer la limite d'action de la substance employée. Il me paraît que quand le poisson a vécu 48 heures dans une solution, celle-ci n'est que peu toxique. J'ai admis qu'elle n'est alors pas du tout toxique; détermination quelque peu arbitraire, mais donnant un élément d'appréciation invariable. Nous dirons donc qu'une solution dans laquelle un poisson peut vivre plus de quarante-huit heures n'est pas toxique. Inversement une solution dans laquelle un poisson ne peut pas vivre quarante-huit heures, nous la considérerons comme toxique.

Il suit de là, si l'on applique ces déterminations arbitraires aux expériences qui précèdent, qu'une solution contenant 0,105 de K par litre est toxique, tandis qu'une solution contenant 0,094 n'est pas toxique. La limite de toxicité sera donc très proche de la moyenne arithmétique de ces deux nombres, c'est-à-dire 0,0995, soit 0,1, en chiffres ronds. En pareille matière les dernières décimales ne donnent que l'illusion de l'exactitude.

Ainsi, quand la proportion de potassium à l'état de chlorure dépasse 0,1 par litre, il devient toxique pour les poissons. Cette extrême activité d'un sel si commun chez tous les êtres vivants ne laisse pas que d'être assez surprenante.

Il faut toutefois faire une réserve sur la valeur du chiffre que nous venons de donner. En effet l'eau de mer contient à l'état normal une certaine quantité de potassium (probablement à l'état de chlorure.) Cette quantité pour la mer Méditerranée aux environs de Marseille serait de 0,0041 (par litre) d'après une analyse de *Laurent*[1]. Ce chiffre paraît être trop faible, car la quantité de K par litre est à Cette de 0,2643, et à Venise de 0,1356, tandis que dans la mer du Nord, la Manche et l'Océan la proportion du potassium est d'environ 0,7 par litre. Nous devrons donc, je crois, élever notablement le chiffre donné par Laurent, et porter à 0,1 par litre la quantité de potassium contenue dans un litre d'eau de mer, aux environs de Toulon.

Par conséquent la dose toxique ne sera plus 0,1, comme nous l'admettions tout à l'heure, mais bien plutôt 0,2, par suite de la présence dans l'eau de mer naturelle d'une quantité déjà considérable de chlorure de potassium.

B. *Chlorure de sodium.*

Les premières expériences faites avec le chlorure de sodium m'ont donné des résultats inexacts; car le chlorure de sodium ordinaire (sel de cuisine) contient assez de chlorure de potassium pour vicier l'expérience et amener la mort trop prompte du poisson. Les expériences que je vais rapporter ici ont donc été faites seulement avec du chlorure de sodium pur.

1. Girelle placée à 5 h. 25 m. dans une solution contenant 15,72 de Na.
Vivante le lendemain.
Morte le surlendemain, à 8 heures du soir.

2. Girelle placée à 8 h. 30 m. dans une solution contenant 23,6 de Na.
A 11 heures sur le flanc.
A 1 heure, morte.

3. Girelle placée à 8 h. 30 m. dans une solution contenant 39,3 de Na.
A 9 h. 20 m., sur le flanc.
A 9 h. 40 m., morte.

[1] Art. Eaux du *Dict. de chimie* de M. Wurtz, p. 1210.

4. Girelle placée à 9 heures du matin dans une solution contenant 18,00 de Na.

Vivante à 5 heures du soir.
Trouvée morte le lendemain matin.

Ces expériences nous donnent le tableau suivant, qu'il faut comparer au tableau donné plus haut pour le potassium.

Dose de Na. par litre.	Durée de la vie.
—	—
39.3	1 h. 10′
23.6	4 h. 30′
18.0	environ 15 h.
15.7	plus de 48 heures.

Par conséquént la limite de toxicité est entre 15,7 et 18, mais plus voisine de 15,7 par suite de la survie peu prolongée du poisson placé dans la solution à 15,7 de Na par litre. On peut donc adopter le nombre 16, comme indiquant la limite de toxicité du sodium [1].

Toutefois ce chiffre n'exprimerait pas la proportion exacte de sodium contenue dans le milieu où vit le poisson; car la quantité de sodium dissous dans l'eau de la Méditerrannée est considérable (10,688 à Marseille; 11,706 à Cette; 8,779 à Venise). On peut donc admettre le chiffre rond de 10 grammes comme représentant la quantité de sodium contenue dans l'eau de mer des environs de Toulon.

Ainsi se trouve élevé de 16 à 26, le chiffre de la toxicité du chlorure de sodium.

Par conséquent la limite de toxicité du sodium est 26, alors que la limite de toxicité du potassium est 0,2.

C. *Chlorure de lithium.*

1. Girelle placée dans une solution contenant 7,4 de lithium.

Morte en 3 minutes.

2. Girelle placée dans une même solution.

Morte en 3 minutes.

[1] Ce nombre est un peu différent de celui qui se trouve indiqué dans la note communiquée à l'Académie des sciences et citée plus haut. Mais il y a eu une petite erreur de calcul que je rectifie ici.

3. Girelle placée à 10 h. 30 m. dans une solution contenant 3,7 de lithium.

A 10 h. 50 m., sur le flanc.

Trouvée morte à 2 heures.

4. Girelle placée à 10 h. 30 m. dans une solution contenant 1,85 de lithium.

Trouvée morte à 2 heures.

5. Girelle placée à 3 heures dans une solution contenant 0,92 de lithium.

Vivante à 6 heures.

Trouvée morte le lendemain matin.

6. Girelle placée à 3 heures dans une solution contenant 0,45 de lithium.

Vivante à 6 heures.

Trouvée morte le lendemain matin.

7. *Crenilabrus ocellatus* placé à 3 heures dans une solution contenant 0,45 de lithium.

Vivant à 6 heures.

Trouvé mort le lendemain matin.

8. *Crenilabrus ocellatus* placé à 3 heures dans une solution contenant 0,27 de lithium.

Vivant le lendemain à 6 heures du soir.

9. Girelle placée à 10 heures dans une solution contenant 0,3 de lithium.

Morte à 2 h. 30 m.

10. Girelle placée à 10 heures dans une solution contenant 0,234 de lithium.

Vivante le surlendemain.

11. Serran placé à 6 heures dans une solution contenant 0,16 de lithium.

Vivant le surlendemain.

Les expériences nous donnent le tableau suivant qu'il faut comparer aux deux tableaux précédents.

Dose de Li. par litre.	Durée de la vie.
7.4	3'
7.4	3'
3.7	moins de 3 h.
1.85	moins de 3 h.
0.92	environ 9 h.
0.45	environ 9 h.
0.45	environ 9 h.
0.3	4 h. 30
0.27	environ 32 h.
0.234	indéfinie
0.162	indéfinie

Par conséquent, la limite de toxicité du lithium est placée entre 0,27 et 0,234, c'est-à-dire, en chiffres ronds, de 0,25 environ.

D. *Chlorhydrate d'ammoniaque.*

1. Serran placé à 2 heures dans une solution contenant 0,18 d'ammonium. (AzH^4).

Mort à 2 h. 25 m., avec des convulsions tétaniques [1].

2. Serran placé à 2 heures dans une solution contenant 0,18 d'ammonium.

Mort à 2 h. 15 m., avec des convulsions tétaniques violentes.

3. Girelle placée à 2 heures dans une solution contenant 0,09 d'ammonium.

Mort assez rapide.

4. Girelle placée à 4 heures dans une solution contenant 0,0336 d'ammonium.

Vivante le surlendemain.
Vivante deux jours après.

5. Girelle placée à 9 heures dans une solution contenant 0,05 d'ammonium.

Vivante le surlendemain à 9 heures.

6. Girelle placée à 9 heures dans une solution contenant 0,067 d'ammonium.

Morte à 6 heures.

7. Girelle placée à 9 heures dans une solution contenant 0,06 d'ammonium.

Vivante le surlendemain.

[1] Il est à remarquer que les sels ammoniacaux placés dans les milieux où respirent les poissons déterminent de violentes convulsions. Aucun autre sel métallique ne provoque de pareils phénomènes. Chez les mammifères les sels ammoniacaux sont aussi tétanisants.

Le tableau suivant résume ces faits.

Dose d'AzH⁴ par litre.	Durée de la vie.
—	—
0.67	25'
0.18	15'
0.09	?
0.067	9h.
0.06	indéfinie
0.05	id.
0.034	id.

La limite de toxicité est donc entre 0,067 et 0,06, c'est-à-dire de 0,064.

Ainsi, en prenant la limite de toxicité des quatre métaux alcalins : lithium, ammonium, sodium, potassium, nous pouvons établir la progression suivante.

POIDS ATOMIQUE.	MÉTAL.	LIMITE DE TOXICITÉ.
23..........	Sodium............	26.0
7..........	Lithium...........	0.25
39..........	Potassium..........	0.20
18..........	Ammonium.........	0.064

Il est vrai que l'on ne peut guère que par une hypothèse assez hardie comparer l'ammonium à un corps simple. Mais les analogies dans la constitution des sels ammoniacaux et des sels alcalins sont telles qu'elles permettent d'établir cette assimilation.

D'ailleurs, même en faisant abstraction du chlorhydrate d'ammoniaque, il n'en reste pas moins ceci, c'est que le sodium, dont le poids atomique est trois fois plus fort que le lithium, est cent fois plus toxique, et que le potassium, dont le poids atomique est cinq fois plus fort que celui du lithium, n'est guère plus toxique que ce métal $\left(\text{de } \frac{1}{4} \text{ seulement}\right)$. Si l'on représente par 1000 la quantité de sodium nécessaire

pour être toxique, celle du lithium sera représentée par 10, celle du potassium par 8, celle de l'ammonium par 2.

Il n'y a donc aucune relation entre la toxicité de ces métaux et leur poids atomique.

Toutefois, on peut faire à ces expériences une objection fondamentale, qui porte, non sur les faits eux-mêmes, incontestables comme le sont toujours les faits, mais sur l'interprétation qu'on en doit donner.

Cette objection peut se formuler ainsi (et M. Vulpian me l'avait très nettement indiquée en présentant ma communication à l'Académie des sciences). « Rien ne nous affirme que les sels métalliques différents sont également absorbés et qu'ils n'agissent pas différemment sur l'épithélium des branchies. »

Ainsi, la cyclamine, d'après les expériences de M. Vulpian, fait rapidement périr des poissons qu'on place dans une solution de cette substance, et néanmoins elle est par elle-même peu toxique. Elle gonfle l'épithélium des branchies, et le poisson meurt asphyxié mécaniquement, mais non empoisonné par une substance toxique.

Il est certain que je ne puis pas donner la preuve formelle que le chlorure de potassium, le chlorure de sodium, le chlorure de lithium, etc., sont également absorbés par les branchies. Toutefois, il s'agit là de substances qui ont, au point de vue chimique, comme au point de vue physique, de très grandes analogies, qui sont à la fois très stables et très solubles, et que ces conditions permettent de supposer (c'est une vraisemblance, mais une très grande vraisemblance) que leur pouvoir endosmotique à travers l'épithélium branchial est assez analogue, ou du moins que la différence est moindre que le rapport de 1000 à 10, à 8, à 2.

En outre, — et c'est là une observation qui me paraît fondamentale dans la discussion de ces expériences, — même si l'on admet une action directe sur l'épithélium branchial, cette action directe peut être tout à fait assimilée à une action toxique. Les poisons, quand ils sont introduits dans le sang, vont porter leur action sur tel ou tel tissu ; les uns, comme le chloroforme ou le chloral, sur les centres nerveux ; les

autres, comme l'atropine, sur les plaques terminales du cœur; d'autres, comme le curare, sur les plaques terminales des muscles; d'autres encore, comme l'oxyde de carbone, sur les globules rouges du sang. Ce sont là actions chimiques exercées par le poison, selon son affinité, sur telle ou telle partie de l'organisme. Le chlorure de potassium, s'il altère l'épithélium de la branchie, est un poison de la branchie, de même que l'oxyde de carbone est un poison du globule sanguin. Il s'ensuit que, si l'on ne veut pas admettre que ces substances salines diffusent également dans le sang, mais bien qu'elles agissent localement sur les branchies des poissons, on n'en observe pas moins une hiérarchie toxique véritable. Dans ce cas la toxicité s'exerce non sur l'organisme tout entier, mais sur une partie de cet organisme, c'est-à-dire sur les branchies.

On peut donc, et j'y souscris très volontiers, dire que ce que j'ai appelé une différence de toxicité, n'est peut-être qu'une différence d'action sur les branchies. Mais la branchie n'est-elle pas un tissu vivant? et l'action chimique d'un corps saturé, non décomposé et non décomposable, n'est-elle pas tout à fait identique à une action toxique?

M. Blake, rappelant une expérience de Cl. Bernard, a fait remarquer que le tannin, quoiqu'il soit en lui-même peu toxique, quand il est placé dans de l'eau où l'on a mis des poissons, détermine en peu de temps la mort de ces animaux, que, par conséquent, des substances peu toxiques comme le tannin peuvent entraîner rapidement la mort des poissons. Mais cette objection ne me paraît pas très fondée. En effet, le tannin est un acide, et sans doute il agit alors, non pas comme tannin, mais comme acide. L'acide sulfurique, après qu'il a été combiné à la soude, forme du sulfate de soude, qui, en injection intra-veineuse, est tout à fait inoffensif. Mais, si l'on a injecté dans le sang de l'acide sulfurique libre, on provoque même avec de faibles doses des accidents très graves. De même, le chlore, le brome, etc., quand ils sont saturés par un métal (comme le sodium) sont inoffensifs, tandis qu'ils sont mortels même à petite dose quand ils sont à l'état libre, car leurs affinités chimiques énergiques font qu'ils se

combinent avec les substances chimiques constituantes de nos tissus.

Or, les quatre chlorures avec lesquels j'ai expérimenté sont absolument neutres : ils sont de plus extrêmement stables. On peut affirmer qu'ils ne se décomposent pas dans l'organisme [1] et que, s'ils forment des combinaisons avec les éléments qui constituent nos tissus, ces combinaisons sont passagères, dissociables, et tout à fait analogues à celles que peuvent former dans l'organisme les poisons comme les alcaloïdes, par exemple, ou l'oxyde de carbone, ou le chloroforme.

Cette distinction entre les substances chimiques non saturées (comme le chlore libre) ou saturées (comme le chlorure de sodium) est quelque peu arbitraire. Car il est vraisemblable que le chlorure de sodium peut entrer dans des combinaisons avec les substances organiques. Mais ces combinaisons sont passagères, et non définitives. Aussi la différence est-elle considérable entre les substances corrosives, caustiques, qui se fixent sur les éléments chimiques des tissus, et les substances non corrosives ni caustiques, qui traversent l'économie en s'unissant par des combinaisons instables avec les éléments des tissus.

Quoi qu'il en soit, que l'on admette une action locale sur les branchies, ou une action générale sur l'organisme, il n'en reste pas moins établi que le sodium, le lithium, le potassium, et l'ammonium agissent suivant une hiérarchie différente de leur hiérarchie atomique. Les expériences qui établissent ce fait sont confirmées par trois autres séries de recherches que je vais maintenant exposer.

VI

EXPÉRIENCES SUR LE CŒUR DE LA GRENOUILLE.

Puisque l'on peut dans une certaine mesure identifier l'action locale d'une substance à une action toxique générale, il m'a paru utile d'étudier l'action locale des divers sels métalliques sur le cœur de la grenouille.

[1] Peut-être faut-il en excepter le chlorhydrate d'ammoniaque.



Cet organe, par sa spontanéité dans le mouvement, offre en effet un objet d'étude extrêmement commode. La cessation du mouvement indique qu'il a été intoxiqué : la continuation du mouvement indique que sa vitalité n'a pas été atteinte.

Il est certain qu'on ne peut assimiler absolument ces deux phénomènes : d'une part l'arrêt du cœur survenant à la suite d'un contact direct avec la substance toxique, et, d'autre part, l'arrêt du cœur consécutif à l'injection sous-cutanée de la même substance, quand l'injection est faite loin du cœur. Cependant, si les expériences avec des solutions salines mises au contact du cœur sont toujours instituées d'après une méthode identique, il s'ensuit qu'on en peut déduire des conclusions très précises, et qu'on a toute une série d'expériences comparables.

Voici comment j'ai procédé. Le cœur d'une grenouille étant mis à nu, je fais tomber sur ce ventricule quatre gouttes d'une solution d'un chlorure métallique. Si le cœur, au bout d'un quart d'heure, a continué à se contracter, je recommence la même opération. Si, au bout d'un quart d'heure encore, à 12 h. 30 m., je suppose, le cœur continue à battre, je remets de nouveau 4 gouttes de la même solution; et, à 12 h. 45 m., encore 4 gouttes.

A 1 heure, c'est-à-dire une heure après le début de l'expérience, je lave le cœur avec quelques gouttes d'eau froide, de manière à enlever complètement toutes traces de substance toxique : et j'attends encore une heure pour conclure relativement à l'action du sel métallique.

C'est là le *critérium* arbitraire que j'ai adopté. Si, dans les conditions que je viens d'indiquer, c'est-à-dire deux heures après le début de l'expérience, le cœur ne donne plus de battements spontanés, j'en conclus que la solution métallique est toxique. Au contraire, si alors le cœur bat encore, même très faiblement, j'en conclus que la solution métallique n'est pas toxique.

On peut ainsi arriver à comparer la toxicité des divers chlorures métalliques. Je suppose qu'une solution contenant un poids A de métal arrête le cœur. L'expérience est tentée

une seconde fois avec un poids $\frac{A}{10}$ de métal. Si le cœur ne s'arrête pas, je refais une troisième expérience avec un poids $\frac{A}{5}$. Si le cœur s'arrête, une autre expérience est faite avec un poids $\frac{A}{8}$ par exemple, qui, je suppose, arrête le cœur. Le poids toxique du métal sera donc intermédiaire entre $\frac{A}{8}$ et $\frac{A}{10}$, soit $\frac{A}{9}$, A représentant la quantité de métal contenu à l'état de chlorure dans un litre d'eau.

Assurément ces expériences n'indiquent rien d'absolu sur l'action des sels. Si l'on changeait les conditions expérimentales (dix gouttes au lieu de quatre, par exemple, ou bien injections toutes les cinq minutes, etc.), on obtiendrait des résultats tout différents. Mais ce qui ne donne rien d'absolu peut cependant permettre des comparaisons utiles, et c'est ainsi que je puis comparer les actions des chlorures des principaux métaux alcalins sur la fibre musculaire cardiaque.

A. Expériences avec le chlorure de sodium.

1° 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 39,3 de sodium.

A 1 h. 15 m., 4 gouttes.
Le cœur bat très bien.
A 1 h. 30 m., 4 gouttes.
A 1 h. 45 m., 4 gouttes.
Le cœur continue à battre très bien.
A 2 heures, le cœur est lavé dans de l'eau froide, il bat très bien.
A 3 heures, le cœur bat très régulièrement.

2° Même expérience avec une solution contenant 78,6 de sodium.

Le cœur bat très bien à 3 heures.

3° Même expérience avec une solution contenant 78,6 de sodium.

Le cœur bat très bien à 3 heures.

4° Même expérience avec une solution contenant 78,6 de sodium.

Le cœur bat très bien à 3 heures.

5° Même expérience avec une solution saturée de chlorure de sodium (c'est-à-dire contenant 104 grammes de métal).

A 1 h. 45 m., le cœur s'arrête, mais, après qu'il a été lavé à l'eau froide, il reprend ses battements.

Par conséquent, une solution saturée de chlorure de sodium n'arrête pas définitivement la contractilité spontanée du cœur.

B. Expériences avec le chlorure de lithium.

A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 13,35 de lithium par litre.
A 1 h. 15 m., 4 gouttes de la même solution.
A 1 h. 30 m., 4 gouttes de la même solution.
Le cœur bat faiblement.
A 2 heures, le cœur bat encore : il est lavé dans de l'eau froide.
A 3 heures, le cœur bat bien.

2° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 26,7 de lithium par litre.

Le cœur s'arrête immédiatement. Quelques instants après, il reprend ses battements.
A 1 h. 15 m., 4 gouttes.
Le cœur est irrégulier.
A 1 h. 30 m., 4 gouttes.
A 1 h. 45 m., 4 gouttes.
A 2 heures. Le cœur est lavé dans de l'eau froide. Les battements sont très lents. Le cœur est tout à fait diastolique, et son extrême dilatation n'est interrompue que par de rares contractions.
A 3 heures, le cœur bat, quoique toujours avec lenteur.

3° Même expérience avec la même solution.

Le cœur bat encore à 3 heures.

4° Même expérience avec la même solution.

Le cœur ne bat plus à 3 heures.

5° Même expérience avec une solution contenant 20 grammes de lithium par litre.

A 1 heure, à 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., à 1 h. 45 m., chaque fois quatre gouttes.
A 1 h. 55 m. le cœur bat très lentement, alors qu'au début de l'expérience, les battements étaient très rapides.
A 2 heures, le cœur est lavé dans de l'eau froide.
A 3 heures il bat, quoique avec lenteur.

6° Même expérience avec une solution contenant 13,35 de lithium.

A 1 h, 15 m., le cœur bat rapidement.
A 3 heures il bat bien, quoique avec lenteur.

7° Même expérience avec une solution contenant 26,7 de lithium.

A 3 heures, le cœur bat, mais lentement.

8° Même expérience avec une solution contenant 26,7 de lithium.

A 2 heures, le cœur est arrêté. Remis dans de l'eau froide, il ne bat plus à 3 heures.

Il résulte de ces expériences que, quand la quantité de lithium a atteint 27 grammes par litre, tantôt le cœur s'arrête, tantôt il continue à battre. Cette différence tient sans doute à ce que dans des expériences de cette nature, une précision rigoureuse ne peut guère être obtenue. Quand donc on arrive à la limite de la toxicité, les résultats portent, tantôt dans un sens, tantôt dans l'autre. Toutes les fois qu'il en est ainsi, c'est qu'on est arrivé au chiffre limite. Cette limite qui était de 104 pour le sodium, peut donc être évaluée à 27 pour le lithium.

C. *Expériences avec le chlorure de potassium.*

1° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 52 grammes par litre de potassium.

Le cœur s'arrête immédiatement et définitivement.

2° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 104 grammes de potassium.

Même effet.

3° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 26 grammes de potassium.

Immédiatement arrêt du cœur, puis les battements reparaissent.

A 1 h. 15 m., 4 gouttes.

A 1 h. 30 m., 4 gouttes.

A 1 h. 45 m., 4 gouttes. Il n'y a plus que de très faibles contractions fibrillaires.

L'arrêt est en complète diastole. Le cœur est très noir (Au contraire avec le chlorure de sodium et le chlorure de lithium, le cœur est rouge vermeil).

A 3 heures, le cœur ne bat plus.

4° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 15,6 de potassium.

A 2 heures, le cœur bat irrégulièrement, mais avec force; il est noir et diastolique.

A 3 heures, Le cœur bat bien, quoique avec lenteur.

5° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 20,8 de potassium.

A 1 h. 15 m., 1 h. 30 m., 1 h. 45 m., 4 gouttes chaque fois.
A 2 heures le cœur est remis à l'eau : à 3 heures il bat, mais faiblement et irrégulièrement.

6° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 23,4 de potassium.

A 1 h. 15 m., 4 gouttes.
A 1 h. 30 m., 4 gouttes.
Le cœur est très irrégulier et très lent.
A 1 h. 45 m., 4 gouttes.
Le cœur ne donne plus que de rares et faibles contractions.
A 2 heures, le cœur est lavé dans de l'eau froide, il bat assez bien quand on l'excite, mais spontanément ne se contracte plus.
A 3 heures, la contractilité spontanée est revenue, mais elle est faible.

Il résulte de ces six expériences qu'à la dose de 23,4, il n'y a pas arrêt du cœur, tandis qu'à la dose de 26, il y a arrêt. La limite paraît donc pour le potassium être d'environ 25 grammes par litre.

D. Expériences avec le chlorure de rubidium.

1° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 105 grammes de rubidium.

Le cœur s'arrête, puis ses battements reprennent. Quelques instants après il se contracte bien, mais il a la même apparence noire que lorsqu'on a expérimenté avec le chlorure de potassium.
A 1 h. 10 m., les contractions sont devenues très faibles.
A 1 h. 15 m., 4 gouttes de la même solution.
A 1 h. 20 m., le cœur est complètement arrêté en diastole.
L'arrêt est définitif.

2° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 70 grammes de rubidium.

Le cœur s'arrête, puis reprend.
A 1 h. 10 m., Les battements sont faibles, le cœur est noir et diastolique.
A 1 h. 15 m. à 1 h. 30 m., quatre gouttes.
Le cœur s'arrête définitivement.

3° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 56 grammes de rubidium.

A 1 h. 10 m., le cœur est noir et bat faiblement.
A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., 4 gouttes.
Le cœur s'arrête définitivement en diastole à 1 h. 55 m.

4° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 56 grammes de rubidium.

A 1 h. 5 m., arythmie. Le cœur est noir, et il se vide mal.
A 1 h. 15 m., 4 gouttes.
A 1 h. 30 m., 4 gouttes.
Le cœur est faible et très diastolique. Ses battements sont rares et irréguliers.
A 1 h. 40 m., arrêt définitif.

5° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 43 grammes de rubidium.

Le cœur est noir et bat avec rapidité.
A 1 h. 15 m. à 1 h. 30 m. à 1 h. 45 m., 4 gouttes.
A 1 h. 45 m., cesse de battre.
Ne revit plus.

6° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 43 grammes de rubidium.

A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m. à 1 h. 45 m. 4 gouttes.
A 2 heures, le cœur bat faiblement. Lavé dans de l'eau froide, il reprend de la force, et il bat assez bien à 3 heures.

Ainsi la limite paraît être pour le rubidium, de 43 grammes, puisque à cette dose tantôt le cœur a cessé de battre, tantôt il a continué ses battements.

E. Expériences avec le chlorure de césium.

1° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 80 grammes de césium.

A 1 h. 5 m., le cœur bat bien, mais avec une grande rapidité.
A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., à 1h. 45 m., chaque fois quatre gouttes.
Le cœur est faible, mais bat bien, avec une systole très prolongée, et très lente.
A 2 heures, le cœur bat faiblement : il est lavé dans de l'eau froide.
A 3 heures, il bat avec plus de force, mais il est noir et diastolique.

2° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 160 grammes de césium.

A 1 h. 10 m., le cœur bat bien.
A 1 h. 15 m. a 1 h. 30 m., 4 gouttes.
A 1 h. 35 m., le cœur s'arrête définitivement.

3° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 120 grammes de césium.

A 1 h. 15 m., 4 gouttes.
A 1 h. 20 m., le cœur s'arrête définitivement.

Ces trois expériences suffisent peut-être à faire admettre pour le chlorure de césium une limite de toxicité voisine de 100 grammes de métal par litre, puisque à la dose de 80 le

cœur n'est pas arrêté et qu'il est arrêté à la dose de 100 grammes.

F. *Expériences avec le chlorhydrate d'ammoniaque.*

1° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 40 grammes d'ammonium (AzH^4).

Le cœur s'arrête, puis ses battements reprennent.
A 1 h. 15 m., il bat assez bien, 4 gouttes.
A 1 h. 25 m., arrêt définitif en diastole.

2° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 16 grammes d'ammonium.

A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., à 1 h. 45 m., chaque fois 4 gouttes.
A 1 h. 25 m., le cœur est très arythmique et bat avec force,
A 2 heures, le cœur bat encore.
A 3 heures, id.
A ce moment l'animal est en complète résolution ; mais le cœur continue ses battements [1].

3° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 27 grammes d'ammonium.

A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., à 1 h. 45 m., chaque fois 4 gouttes.
A 1 h. 35 m., le cœur est très diastolique. Arrêt définitif.

4° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 19 grammes d'ammonium.

A 1 h. 15 m., à 1 h. 30 m., à 1 h. 45 m., chaque fois 4 gouttes.
Les battements du cœur sont assez forts, mais très irréguliers.
A 3 heures, le cœur bat encore.

5° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 23 grammes d'ammonium.

A 1 h. 15 m., 1 h. 30 m., 1 h. 45 m., chaque fois 4 gouttes.
L'animal est pris de convulsions tétaniques générales. Le cœur bat, quoique faiblement. Etat très diastolique.
Remis dans de l'eau froide, il bat un peu à 3 heures.

6° A 1 heure, 4 gouttes d'une solution contenant 40 grammes d'ammonium.

Le cœur cesse de battre à 1 h. 30. Diastole.

Ainsi pour l'ammonium la limite toxique paraît être entre 23 grammes et 27 grammes, soit de 25 grammes.

Réunissons dans un tableau d'ensemble ces résultats : on pourra ainsi juger que la précision est plus grande qu'on ne l'aurait d'abord supposé.

[1] Avec le chlorure de magnésium on obtient des effets identiques. Le cœur n'est pas empoisonné, et cependant la substance toxique absorbée par le cœur a passé dans la circulation et produit une intoxication générale.

MÉTAUX.	MORT AVEC DES DOSES DE					LIMITE.	SURVIE AVEC DES DOSES DE					
Sodium......	»	»	»	»	»	104	104	78	78	78	39	»
Césium......	»	»	»	160	120	100	80	»	»	»	»	»
Rubidium....	105	70	56	56	43	43	43	»	»	20	»	»
Lithium.....	»	»	»	27	27	27	27	27	27	20	13	13
Potassium...	»	»	104	52	26	26	26	23	21	16	»	»
Ammonium..	»	»	40	40	27	25	23	19	16	»	»	»

Si nous comparons ces doses toxiques limites au poids atomique de ces divers métaux ; nous pouvons constater qu'il n'existe aucun rapport entre le poids atomique et la toxicité.

Lithium..........................	7
Ammonium........................	18
Sodium...........................	23
Potassium........................	39
Rubidium.........................	85
Césium...........................	133

Ainsi le césium, dont le poids atomique est près de vingt fois celui du lithium, est quatre fois plus toxique. Le lithium est plus toxique que le sodium et que le rubidium, etc.

On nous permettra de faire remarquer que l'ordre de toxicité pour le cœur de la grenouille est le même que dans les expériences précédentes sur les poissons. Dans l'une et l'autre série, on voit que le sodium est presque inoffensif, que le lithium et le potassium ont une toxicité à peu près identique, et enfin que l'ammonium est le plus dangereux des métaux alcalins.

Mais ces expériences doivent être contrôlées et confirmées par une autre série de recherches dans lesquelles l'action locale, directe, sera éliminée. C'est ce que nous exposerons dans un prochain article.

(A suivre).

III

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ACTION DE LA CHALEUR ET DE LA DESSICCATION SUR LA VIRULENCE DES LIQUIDES SEPTIQUES ET SUR LES ORGANISMES INFÉRIEURS,

par le Dr **A. LEBEDEFF**, de Saint-Pétersbourg.

(Travail du laboratoire de pathologie expérimentale et comparée de M. le professeur Vulpian.)

Les travaux de MM. Coze et Feltz et ceux de M. Davaine[1], qui ont établi d'une manière irréfutable l'action toxique du virus septique à doses infiniment petites, ont en même temps attiré sur cet intéressant sujet l'attention de beaucoup d'investigateurs.

Les recherches de M. Davaine ont été confirmées par celles de M. Vulpian[2], qui prouva que l'intoxication septique, contrairement à l'opinion de M. Davaine, produisait dans l'organisme diverses lésions anatomo-pathologiques ayant leur siège dans le sang, les cavités séreuses, la muqueuse des instestins et la rate.

Parmi les questions soulevées celle des moyens de destruction du virus occupait presque la première place.

Déjà, dans son premier ouvrage M. Davaine avait attiré l'attention sur ce fait que le virus du sang septique se détrui-

[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 17 sept. 1872, p. 907. Recherches sur quelques questions relatives à la septicémie.

[2] *Mémoires de la Société de biologie.* Séance du 14 décembre 1872. Contributions à l'étude de la septicémie.

sait probablement pendant la putréfaction. En effet, une portion (1/100, 1/40 et 1/8 de goutte) de ce sang était devenue inoffensive dans l'espace de 23 jours. Dans sa communication suivante[1] à l'Académie de médecine, il soutenait que le sang exposé à l'air et putréfié dans des conditions tout à fait ordinaires perdait une partie de sa virulence à mesure que la putréfaction avançait. Il expliquait le fait par l'accumulation dans un tel sang de produits ammoniacaux et hydrosulfurés qui empêchent le développement du virus.

En suivant cette voie, il n'y avait qu'un pas à faire pour être conduit naturellement à essayer l'action sur ce virus des agents physiques et chimiques.

M. Onimus, se basant sur les expériences faites avec du sang septique de dialyse[2], avait affirmé que ce virus n'est nullement un ferment organisé de la famille des vibrions et, partant de cette idée, il essaya plus tard[3] de mettre en évidence les changements que provoquent dans le virus le froid, l'alcool et l'ébullition. La congélation du sang septique tue, d'après lui, les vibrions sans détruire son principe septique. Tandis que l'alcool, quoiqu'il ne produise aucune action sur les organismes inférieurs, n'en fait pas moins perdre au sang sa virulence. Quant à l'ébullition elle détruit, d'après son opinion, la contagiosité du sang septique. D'ailleurs un peu plus tard[4] l'auteur apporte quelques modifications à cette dernière conclusion, disant que l'influence de l'ébullition sur la destruction du virus n'est pas constante.

Ces expériences de M. Onimus sur la dialyse du sang septique avaient provoqué des objections sérieuses de la part de M. Davaine[5]. Quant aux expériences de la congélation, répétées dans le laboratoire de M. Vulpian par M. Bochefontaine[6], elles ont conduit cet auteur à une toute autre conclu-

[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.*, 1872, p. 976.

[2] *Mémoires de la Société de biologie.* Séance du 1er mars 1873. Note relative à des expériences sur la septicémie.

[3] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 15 avril 1875. Sur la septicémie.

[4] *Ibidem.* Séance du 9 sept. 1873, p. 1058.

[5] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 23 avril 1873. Rapport par Davaine.

[6] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 6 mai 1873, p. 512.

sion : la température de 13 à 17 degrés au-dessous de 0 ne tuerait tous pas les organismes inférieurs, car lorsqu'on laisse fondre le sang congelé à cette température on y retrouve des bactéries et des vibrions en mouvement.

Colin[1], à la suite de ses études sur la septicémie est amené entre autres à la conclusion suivante : la putréfaction affaiblit la virulence du sang septique, la chaleur portée jusqu'à l'ébullition la détruit complètement. La dessiccation à l'air ou à une température modérée ne diminue pas cette virulence.

Cependant le sang desséché restant en contact avec l'air perd peu à peu sa contagiosité et, au bout d'un mois, de cinq semaines, il peut devenir tout à fait inoffensif.

En 1873, la même année, M. Davaine[2], dans sa communication à l'Académie sur le virus charbonneux cite aussi l'influence de l'ébullition sur le principe septique. Utilisant son action toxique à doses minimes, il remplace le sang septique pur (qui se coagule par la chaleur et ne peut être, pour cette raison, injecté sous la peau) par des solutions aqueuses très faibles (0,005 à 0,010 de gouttes), mais ayant gardé leurs propriétés virulentes. Cette dissolution, d'après M. Davaine, reste limpide pendant l'ébullition et peut s'employer en injections sous-cutanées. C'est par ce procédé qu'il arrive à confirmer qu'une ébullition prolongée ne détruit pas le principe virulent.

Quant à la bactéridie charbonneuse, M. Davaine a démontré qu'elle se détruit dans un milieu liquide à la température de 55° cent. Mais si on la dessèche préalablement, la chaleur de 100° est impuissante à lui enlever sa vitalité et sa virulence.

Quant à l'influence du desséchement sur la virulence des liquides septiques, Feltz[3] a montré qu'en inoculant la poussière du sang septique desséché à 9 lapins, 6 ont succombé à la suite de cette opération.

[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 7 octob. 1873, p. 1175.
[2] *Comptes rendus de l'Acad. des scienc.* Séance du 29 sept. 1873.
[3] *Comptes rendus de l'Acad. des scienc.* Séance du 30 nov. 1874, p 1268.

En 1875, le même auteur[1] décrit son procédé de dessiccation. Il expose le sang au soleil jusqu'à ce que ce liquide acquière une consistance pâteuse; il le dessèche ensuite dans une étuve et le pulvérise. Le sang ainsi desséché, dit-il, ne présentait sous le microscope rien de ressemblant à des bactéries, à des vibrions vivants. Faisant ensuite un mélange de ce sang (1/2 c. c. de sang sur 2 à 3 grammes d'eau) il l'introduit dans la veine fémorale chez le chien : deux de ces animaux auraient succombé le 10e jour à la septicémie. Nous reviendrons dans la suite sur ces expériences pour en faire mieux comprendre la signification réelle.

Quant au principe du virus septique, au rôle que jouent les organismes inférieurs dans la septicémie, cette question n'a pas été traitée à fond dans les travaux que nous venons de citer. Ce virus est-il de nature chimique ou bien tout le processus septique est-il réduit aux organismes inférieurs qui l'accompagnent toujours? Ce problème capital de la septicémie était resté sans solution jusqu'en 1877, époque à laquelle M. Pasteur[2] entreprit ses recherches sur ce sujet. Les conclusions qu'il a tirées de ses expériences ont été exposées d'une manière détaillée dans sa communication à l'Académie de médecine du 30 avril 1878[3]. M. Pasteur développe en même temps une théorie sur l'origine et la propagation de la septicémie. Grâce à ses travaux nous savons maintenant que la septicémie est produite par un microbe appartenant aux anaérobies. Nous savons de plus que ce microbe septique peut non seulement vivre sans oxygène, mais que ce gaz le tue. C'est ainsi que M. Pasteur n'est parvenu à le cultiver que dans un vide absolu et dans l'acide carbonique. Le liquide septique sous l'influence de l'oxygène de l'air perd sa virulence et les bactéries qu'il renferme se détruisent dès que ce liquide présente moins d'un centimètre d'épaisseur. Mais

[1] *Comptes rendus de l'Acad. des scienc.*, 1875, p. 1338. Étude expérimentale sur le principe toxique du sang putréfié.

[2] *Comptes rendus de l'Acad. des scienc.* Séance du 16 juil. 1877. Charbon, septicémie.

[3] *Bullet. de l'Acad. de médec.*, p. 452. La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie.

dans un liquide de plus d'un centimètre d'épaisseur, soumis à l'action de l'oxygène, on observe un phénomène très curieux : les bactéries des couches supérieures se détruisent sans laisser trace de leur existence; tandis que celles des couches inférieures se transforment en corpuscules brillants ou corpuscules-germes; ces derniers ayant un poids plus grand, restent au fond du liquide. Ce sont précisément ces corpuscules brillants qui sont les propagateurs du virus septique. Injectés sous la peau d'un cobaye ou d'un lapin, ils entraînent la mort de ces animaux, en passant de nouveau dans leur corps à l'état de microbe septique filiforme.

Ces deux états des organismes inférieurs de filament et de germes, se comportent différemment, d'après M. Pasteur, en présence des agents physiques ou chimiques. L'oxygène, la température bien au-dessous de 100°, la dessiccation, détruisent les filaments, tandis que les corpuscules-germes leur résistent parfaitement. L'oxygène sous une très haute pression [1] ne les détruit pas, et ils résistent aux températures supérieures à 100° ainsi qu'à la dessiccation, en conservant toutes leurs qualités septiques.

Résumons notre historique.

Jusqu'aux découvertes de M. Pasteur, les auteurs, s'occupant de l'action des agents physiques sur la septicémie, perdaient de vue les changements que ces agents pouvaient produire dans les organismes inférieurs.

Les recherches de M. Pasteur ont prouvé que ces organismes infiniment petits joueraient le rôle principal dans le processus septique. C'est surtout la découverte des deux formes du microbe qui possède une importance capitale pour la question qui nous occupe. A ce point de vue, lorsqu'on soumet la matière septique à l'action de certains agents, il est essentiel de savoir à quel genre de microbe on a affaire.

Cette question, ainsi que celle des changements qu'ils subissent, forme en partie le but que nous poursuivons dans ce travail. Nous avons voulu rechercher en un mot :

[1] Expérience de M. Paul Bert, auxquelles il avait d'abord donné une autre interprétation et dont M. Pasteur a établi la valeur réelle.

1° Comment agit une température voisine de l'ébullition, ou celle-ci, sur les organismes inférieurs des liquides septiques, et sur leur contagiosité au point de vue de la théorie de M. Pasteur?

2° Comment une dessiccation, simple ou accompagnée d'un échauffement continu à la température de 100° et au-dessus, agit sur la virulence de la matière septique desséchée et sur les organismes inférieurs qu'elle renferme, au point de vue de la même théorie?

Suivant les conseils de la plupart des auteurs qui ont travaillé dans ce domaine, nous avons voulu produire la septicémie par inoculation du sang putride. Nous avons cherché pendant un mois à obtenir par ce procédé un cas net de mort par septicémie, mais nos efforts furent vains, comme ceux de M. Pasteur[1]. L'inoculation des liquides putrides ne produisait aucun effet ou provoquait une inflammation locale qui parfois atteignait, il est vrai, une intensité telle que l'animal succombait au bout de 10 à 12 jours après l'inoculation. Mais cette mort ne pouvait pas être regardée comme un cas de septicémie vraie. Cela nous a donné l'idée d'inoculer un liquide pris chez un homme mort de septicémie. Ce n'est qu'alors que nous avons pu obtenir le résultat désiré.

Quoique nos essais d'inoculation du sang putride n'aient donné aucun résultat positif, ils n'ont cependant pas été tout à fait infructueux. Ils nous ont montré un fait qui, jusqu'alors, n'avait pas été étudié, à savoir : l'action destructive qu'exerce sur le virus septique la température de 38° à 40° cent.[2]; c'est-à-dire une température à laquelle ce virus se développe dans l'organisme de l'animal infecté et qu'on regardait, à juste titre, comme favorable à son développement dans le sang exposé à la putréfaction. L'étude de ce fait forme l'autre partie de notre travail. Nous nous proposons d'examiner :

1° Quels sont les changements que subissent le liquide septique et les organismes inférieurs à la température de 40°?

[1] *Comptes rendus de l'Acad. des scienc.*, 1877, p. 112.
[2] Nous prendrons la température 40° cent.

2° L'oxygène de l'air intervient-il dans ces changements, son action ayant été démontrée par les recherches de M. Pasteur pour les liquides septiques à la température de la chambre ?

Avant d'aborder l'exposé des résultats de nos recherches, nous croyons devoir faire quelques observations générales afin d'éviter certaines répétitions.

Nous nous sommes servi exclusivement du liquide séro-sanguinolent du tissu cellulaire sous-cutané et des muscles des animaux morts à la suite de l'inoculation septique.

La nature virulente de ce liquide, ainsi que de celui des cavités séreuses, est plus constante que celle de toutes les autres humeurs. En outre il est plus facile de s'en procurer en abondance, car les muscles et le tissu sous-cutané, après l'inoculation septique, en sont infiltrés sur un grande étendue. D'ailleurs, nous poursuivions dans le choix des liquides septiques un but purement pratique; le liquide séro-sanguinolent du tissu sous-cutané est précisément celui qui apparaît à la surface des plaies, imbibe les pansements et les alaises et sert sans doute ainsi, dans les hôpitaux, de centre de propagation des maladies endémiques.

Pour nous procurer ce liquide sur le cadavre d'un animal, nous rasions le poil à l'endroit affecté de phlegmon septicémique *a'*. Comme le plus souvent nos expériences étaient faites sur des cobayes, et les inoculations pratiquées au ventre, on était obligé de raser le poil sur toute la partie abdominale. Nous ferons remarquer que dans presque tous les cas de mort par infection, on constate un grand développement de gaz dans le tissu sous-cutané, à tel point que la peau se détache sur une plus ou moins grande étendue, surtout dans les aines et sous les omoplates. Nous avons mis à profit ce fait; par un simple massage, nous pouvions accumuler le liquide séro-sanguinolent dans une de ces cavités distendues par les gaz. Incisant ensuite la peau pour ouvrir la cavité, on pouvait, à l'aide d'une pipette[1] *b*, préalablement

[1] Tous les instruments dont nous nous servions, ainsi que les pipettes étaient d'abord chauffés sur une lampe à l'alcool. Les ballons de M. Pasteur



désinfectée, en extraire le liquide et le verser dans un ballon Pasteur, également désinfecté.

Avant d'entrer en matière, nous décrirons les caractères physiques et microscopiques du liquide septique qui nous a servi. Ce liquide, pris chez n'importe quel animal, mort ou vivant, est d'une couleur rose pâle, parfois framboisée; il répand l'odeur de cadavre frais. Il se coagule vite à l'air en formant une masse gélatiniforme qu'il est difficile de ramasser à l'aide d'une pipette capillaire. Vu sous le microscope, ses parties constituantes présentent les caractères morphologiques suivants (*fig.* 1.)



Fig. 1.

1° Un plus ou moins grand nombre de globules blancs du sang (*a. a. a.*) et des débris de muscles (*b. b. b.*), rarement des globules rouges ;

2° Une grande abondance de bactéries d'épaisseur et de longueur variables (*c. c. c.*);

et les verres à montre étaient désinfectés à l'aide de l'acide sulfurique, passés à l'eau distillée et ensuite laissés de 12 à 24 heures dans une étuve à la température de 175 à 180°.

3° Des micrococcus en mouvement brownien.

1° Les globules blancs du sang sont plus grands qu'à l'état ordinaire, avec un noyau plus ou moins prononcé. Leur protoplasma granulé contient souvent des corpuscules très réfringents. Quelquefois on trouve à côté de ces derniers d'autres formations, ayant l'aspect de fragments irréguliers d'une substance parfaitement transparente (*d. d. d.*). On remarque souvent dans une partie d'un tel fragment quelque chose ressemblant à un noyau, et dans d'autres un amas de corpuscules, ronds ou ovales, très réfringents. Ces derniers ne changent pas d'aspect sous l'action de l'éther. La présence d'un noyau fait supposer que ces formations sont des globules blancs du sang, altérés et grossis. Ils ont été remarqués par Birch-Hirschfeld[1] dans le pus de mauvaise nature des pyohémiques, et cet auteur paraît disposé à les prendre pour des bactéries globulaires.

2° Les bactéries se présentaient sous forme de filaments de différente longueur, parfois nettement articulées ou infléchies, Leur mouvement est ordinairement lent. Nous n'avons presque jamais observé dans le liquide qu'on venait de prendre sur le cadavre ni bactérium capitatum (*f. f. f.*), ni corpuscules brillants. Cependant, si après la mort le cadavre de l'animal était resté exposé un certain temps à une température plus ou moins élevée, on apercevait parfois dans le liquide séro-sanguinolent des bactériums capitatums (kopf-bactérien de Cohn) ou bien des bactéries en forme de battant de cloche (*g.*) observées par M. Pasteur .

Le cobaye nous servait de réactif physiologique pour constater la virulence du liquide septique. Avant de soumettre le liquide recueilli à l'action des divers agents, nous faisions préalablement des inoculations. Si l'inoculation entraînait la mort, nous faisions une nouvelle inoculation avec du liquide provenant de l'animal qui avait succombé, afin d'en vérifier la virulence. Ces deux morts garantissaient la contagiosité du liquide séro-sanguinolent primitif. L'examen microscopique

[1] *Arch. Helk.*, B. XIV, 1873.
[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.*, 1878, p. 443.



du liquide spécifique se faisait d'une part immédiatement après l'autopsie de l'animal, et de l'autre après que ce liquide avait subi l'action d'un agent quelconque.

Première Série.

Expériences ayant pour but l'étude de la virulence des liquides septiques et de leurs bactéries, soumis à l'action de l'ébullition ou à des températures voisines de celle-ci.

Nous avons préalablement soumis le liquide septique à la température de 75° cent. Dans ce but nous en plaçions une partie dans un tube de verre, dont les deux bouts étaient effilés et l'un de ces bouts était soudé; le tout était laissé pendant une heure dans une étuve à la température indiquée. Au bout de ce temps le liquide devenait trouble; il s'y formait un dépôt brun qui passe facilement à travers l'orifice capillaire de la seringue de Pravaz. Il répandait une odeur agréable et aromatique. Le dépôt se présentait au microscope sous la forme de masses amorphes entre lesquelles nageaient une énorme quantité de bactéries, la plupart courtes et immobiles. Malgré l'examen le plus minutieux, nous n'avons pu constater la présence de corpuscules brillants libres ou logés dans les bactéries. Ce liquide a été injecté sous la peau de la région abdominale de deux cobayes[1].

L'ébullition du liquide septique était produite pendant 10 à 15 minutes sur la flamme d'une lampe à alcool. Voici ce qui se passait. Le liquide perdait momentanément sa couleur rouge. En même temps, il se produisait un dégagement abondant de gaz et le liquide se séparait en masses coagulées compactes, adhérant au fond du vase et en un liquide séreux limpide, incolore. Dans ce dernier, on trouvait rarement, sous le microscope, des bactéries courtes et immobiles, tandis qu'il en existait un bien plus grand nombre dans les

[1] Avant chaque inoculation, nous rasions le poil sur une petite étendue, afin d'éviter la possibilité d'infection par des germes provenant de ce dernier. On sait que le poil peut parfaitement accumuler différents germes de l'atmosphère ambiante.

masses coagulées. Dans ce cas comme dans le précédent, nous n'avons pas vu de corpuscules brillants, libres, ou siégeant dans les bactéries. Une petite dose du coagulum a été inoculée à l'un des cobayes, et l'autre a reçu une petite quantité du liquide séreux. Tandis que le liquide séreux n'avait pas produit la moindre réaction, ni locale, ni générale, l'inoculation du coagulum provoqua au bout de 24 heures une inflammation phlegmoneuse limitée du tissu sous-cutané. En 48 heures, celle-ci s'est étendue sur un grand espace, et l'animal est mort après 71 heures. Cette expérience a été répétée sur 5 autres cobayes et le résultat fut le même.

La première objection qu'on puisse faire à cette expérience est que les coagulums, en provoquant l'inflammation, agiraient comme corps étrangers. Mais nous savons qu'un corps étranger produisant autour de lui des altérations inflammatoires, s'enkyste ou bien forme un abcès, mais non pas un phlegmon capable d'entraîner si rapidement la mort de l'animal. Pour confirmer ce que nous venons de dire, nous avons fait plusieurs inoculations de morceaux de muscle cuit pris sur l'animal vivant et de petits morceaux de caoutchouc. Dans le premier cas, il ne se produisit même pas d'abcès ; dans le second cas, il y eut inflammation nettement limitée, et qui se termina par un abcès. Dans les deux cas, les corps étrangers se sont enkystés. L'inoculation des masses coagulées du liquide septique a donné un tout autre résultat. A l'endroit de l'inoculation, nous trouvions ordinairement une cavité qui contenait des restes du coagulum, mais jamais de suppuration, pas même dans le voisinage. Il s'ensuit que les masses coagulées agissent non comme de simples corps étrangers, mais bien par les qualités septiques qui leur sont propres. Cependant, tout en attribuant leur action à leurs propriétés septiques, nous devons faire cette remarque, que les changements locaux produits par ces masses diffèrent considérablement de ceux qu'amène l'inoculation du liquide septique primitif, avant son ébullition. Celle-ci est toujours accompagnée d'un grand dégagement de gaz dans le tissu sous-cutané, tandis que, dans le premier cas, ces gaz manquent le plus souvent. En outre, la transsudation séro-sanguinolente du tissu

sous-cutané prise sur les cadavres et inoculée à d'autres cobayes, est loin de produire toujours la septicémie.

Il est difficile d'expliquer d'une manière satisfaisante pourquoi les masses coagulées qui se forment par l'ébullition du liquide septique sont si funestes aux animaux pendant que le même liquide devient inoffensif à une température plus basse telle que 75°. On pourrait admettre comme probable que les coagulums compacts entraînant avec eux les bactéries, les protègent contre l'action destructive de la température, à la condition toutefois que celle-ci n'agirait que pendant une période de courte durée[1].

2e Série.

Expériences sur l'influence du desséchement sur la virulence des liquides septiques et les organismes inférieurs.

De l'historique fait au commencement de ce travail, il résulte que les auteurs qui se sont occupés de l'influence du desséchement du liquide septique sur sa virulence ne mentionnent presque pas les méthodes employées dans leurs recherches. Cependant, comme on le verra plus loin, les méthodes jouent là un rôle très important, car d'elles peut dépendre essentiellement la perte ou la conservation des propriétés septiques du liquide à la suite de la dessiccation. Aussi commencerons-nous par l'exposé de nos procédés de desséchement.

On opérait dans le vide à la température de la chambre, ou bien à celle de 35-40° cent., sous la pression atmosphérique ordinaire. Parfois ces deux conditions étaient réunies pour accélérer la dessiccation. Pour la dessiccation dans le vide, nous introduisions le liquide dans un ballon Pasteur, réuni directement à une trompe; ou bien nous nous servions d'un verre de montre placé sous une cloche communiquant avec cette trompe; sous la cloche, se trouvait un vase plat rem-

[1] Cette hypothèse s'est confirmée par les recherches de Cohn: Untersuchungen über Bacterien. Beiträge zur Biologie der Pflanzen. 2 Heft, 1872.

pli d'acide sulfurique très concentré destiné à l'absorption de la vapeur d'eau. Les verres de montre étaient préalablement désinfectés de la manière suivante: Après 24 heures de séjour dans l'acide sulfurique très concentré, ils étaient passés à l'eau distillée. On mettait ensuite sur le bord de l'un des verres une couche de ouate, on recouvrait d'un autre verre de même grandeur, et le tout était laissé pendant 24 heures dans une étuve à la température de 175°-180°. Les verres étant refroidis, on introduisait entre eux, en faisant passer à travers la ouate légèrement carbonisée le bout capillaire d'une pipette, une quantité déterminée de gouttes du liquide septique (retenons particulièrement ce fait que le nombre des gouttes n'a jamais dépassé 10, afin de faciliter le desséchement). Il n'y avait qu'à ajouter au résidu desséché, ainsi obtenu, un peu d'eau distillée tiède, pour pouvoir l'examiner sous le microscope et l'inoculer ensuite.

Avant d'exposer les résultats de ces expériences, il faut noter que nous n'avons pas observé de différence dans l'aspect des organismes inférieurs ou dans la virulence du liquide, suivant que nous employions l'un ou l'autre des procédés de desséchement décrits plus haut. Les 80 observations microscopiques comparées de ce liquide, avant ou après la dessiccation, ont montré *que celle-ci fixait, pour ainsi dire, les bactéries dans l'état où elles se trouvaient au sein du liquide ; c'est-à-dire que ces bactéries ne se transforment pas en corpuscules-germes*. Cependant, à la température de 40° cent., il peut exister certaines conditions favorables à cette transformation. Si l'évaporation du liquide est notablement retardée d'une manière ou d'une autre, il se produit des changements que nous décrirons plus loin, à la suite desquels des corpuscules brillants apparaissent dans les bactéries. Mais ceux-ci n'assurent pas la virulence du résidu sec ; au contraire, ils constituent plutôt un commencement de destruction de ses propriétés contagieuses. De nombreuses expériences nous ont démontré, en effet, que, à mesure que la quantité de bactériums capitatums et de corpuscules brillants libres tend à diminuer par rapport aux bactéries dépourvues de germes ou corpuscules brillants, le liquide septique et, par suite, le résidu

sec qu'il fournit deviennent de plus en plus inoffensifs pour l'organisme animal.

Nous avons dit que la dessiccation fixe les bactéries dans leur état primitif, mais il convient d'ajouter qu'il existe toujours une petite différence entre celles du liquide et celles du résidu ; dans ce dernier, on rencontre rarement les filaments longs qu'on observe dans le liquide, d'où l'on peut conclure que les filaments longs se séparent en d'autres plus courts.

Pour suivre à vue d'œil, pour ainsi dire, la reviviscence des bactéries après dessiccation, nous avons fait des préparations microscopiques en mettant dans une goutte d'eau distillée un peu de poussière obtenue par grattage du résidu sec. Au premier abord, on ne voit qu'une faible quantité de bactéries qui se meuvent librement. Mais il suffit de chauffer un peu la préparation ou d'appuyer sur la lamelle couvre-objet pour que les bactéries apparaissent en grande quantité, entraînées par un mouvement très vif, résultat qui est dû sans doute à la désagrégation des molécules du résidu.

Quant aux propriétés virulentes du résidu septique, les inoculations faites avec lui ont montré qu'elles restent tout à fait intactes, même 40 jours après la dessiccation. Au bout de ce temps, les bactéries se retrouvent avec les caractères qu'elles présentaient, aussitôt après cette opération ; de sorte que lorsqu'elles étaient versées dans un milieu liquide, elles se mettaient immédiatement en mouvement. Les globules blancs, dans ce cas, se gonflent rapidement et prennent le même aspect qu'ils avaient dans le liquide cadavérique séro-sanguinolent. Six inoculations du résidu sec dissous ont donné des résultats positifs. Il est vrai que la mort arrivait un peu plus tard que dans les inoculations de transsudation séro-sanguinolente. Toutefois, dans ce fait, nous ne voyons pas la preuve d'une diminution de la virulence ; nous pensons que ce résultat tient à ce que les particules sèches du résidu en suspension dans l'eau et injectées sous la peau demandent un certain temps pour se ramollir complètement et mettre en liberté les organismes inférieurs qu'elles renferment. Nous nous en sommes convaincus, d'ailleurs, par une expérience dans laquelle nous avons inoculé directement le résidu pulvérisé.

La réaction locale et la mort survinrent beaucoup plus tard que dans les expériences précédentes (la mort au bout de 84 heures).

On peut objecter que la septicité du résidu sec du liquide virulent est due, non pas aux bactéries revenues à la vie, mais aux corpuscules brillants stables décrits par M. Pasteur, et dont il est difficile de démontrer l'absence par un simple examen microscopique. Cette objection se réfute par la considération suivante : la transformation des bactéries en corpuscules brillants stables sous l'influence de l'oxygène de l'air est soumise, d'après les recherches de M. Pasteur, à une condition nécessaire : l'épaisseur de la couche du liquide septique ne doit pas être de moins d'un centimètre. Or, dans les expériences avec le résidu desséché, on prenait 10 gouttes de liquide au plus, c'est-à-dire une couche fluide extrêmement mince. C'est là une preuve négative, il est vrai, contre l'objection qui vient d'être citée. Mais les expériences suivantes ont fourni une preuve positive et très concluante en faveur de cette opinion, que la virulence du résidu sec est due aux bactéries et non pas aux corpuscules brillants.

Après avoir desséché deux parts de liquide septique, nous avons injecté l'une d'elles, dissoute dans l'eau distillée, sous la peau d'un cobaye ; l'autre, également en solution aqueuse, a été soumise pendant deux heures à la température de 75° à 85°, et inoculée ensuite sur un autre cobaye. Voici quel a été le résultat de ces deux expériences. Chez le premier cobaye, il s'est développé très vite une inflammation phlegmoneuse du tissu sous-cutané qui a entraîné bientôt la mort avec tous les signes de la septicémie ; le second cobaye n'a présenté aucune trace de réaction inflammatoire. Ces faits prouvent donc clairement que le principe actif du résidu sec ou du liquide septique est dans les bactéries. S'il était dans les corpuscules brillants la seconde expérience n'aurait pas donné un résultat négatif, puisque, d'après M. Pasteur, les corpuscules résistent, non seulement à la température de 75-85°, mais même à celle de 100° et au-dessus (110). Les bactéries, d'après les recherches du même auteur, périssent sous l'influence d'une température bien inférieure à 100°. D'après les

nôtres, ce fait ne se produit que quand ces organismes se trouvent dans un milieu liquide; ce qui est évidemment arrivé dans notre deuxième expérience.

3e Série.

Expériences ayant pour but de déterminer l'influence de la température de 100° et au-dessus sur la virulence et sur les organismes inférieurs du résidu sec du liquide septique.

Nous avons pris tout au plus dix gouttes du liquide septique sur un verre de montre préparé de la façon décrite plus haut, et les avons évaporées à la température de 40° cent. Le résidu sec ainsi obtenu a été porté à 100° pendant une durée de 3 à 24 heures. Pour faire des inoculations la masse ainsi chauffée était diluée dans de l'eau distillée. L'examen microscopique de la matière ainsi préparée a montré : 1° *que les bactéries, après avoir supporté cette température de* 100°, *reviennent aussi rapidement à la vie qu'après un dessèchement à la température de* 40°, *pourvu que la matière sèche fût dissoute dans l'eau;* 2° *qu'à la température de* 100° *elles ne se transforment pas en corpuscules brillants.*

Six cobayes périrent dans l'espace de 36 à 84 heures à la suite de l'inoculation de cette matière sèche diluée. Nous sommes porté à expliquer cette plus grande lenteur dans l'action de la matière septique plutôt par la difficulté qu'elle éprouve à se dissoudre dans les liquides des tissus, que par l'affaiblissement de son énergie virulente. Cette dernière se conserve même quand le liquide est desséché à la température de 100°. Il est évident que la plus grande partie du liquide s'évapore avant que la température ait atteint 100°; la température de 100° agit donc sur la masse desséchée comme dans nos premières expériences.

La matière septique portée à la température de 130° et même jusqu'à 180° donne de tout autres résultats. Le résidu s'altère tellement qu'il ne se dissout plus dans l'eau, de sorte

que pour faire des inoculations il est nécessaire d'introduire de petits morceaux de matière dans une petite plaie pratiquée à cet effet ; l'examen microscopique a montré que dans cette masse sèche il ne restait pas trace de bactéries. Les inoculations ont pleinement confirmé les résultats de l'examen microscopique. Des quatre cobayes opérés non seulement aucun n'a succombé, mais pas un n'a eu même d'inflammation locale.

4e Série.

Expériences ayant pour but de rechercher l'action de la température de 40° c. sur les organismes inférieurs et la virulence du liquide septique.

Après avoir constaté cette action destructive de la température sur la virulence du liquide, il fallait en préciser la cause. Était-ce la température qui produisait ce changement ou bien l'oxygène contenu dans la quantité d'air que renfermait le ballon hermétiquement bouché ? Le problème immédiat consistait donc à déterminer lequel des deux agents jouait le rôle essentiel, ainsi que la nature des changements subis sous leur influence par les bactéries du liquide septique. Dans ce but, nous avons mis des quantités égales de liquide dans deux ballons, chaque portion formant dans le ballon une couche d'un centimètre d'épaisseur.

Le volume d'air qui restait dans le ballon dépassait 3 à 4 fois celui du liquide. Les ballons, hermétiquement fermés, étaient laissés, l'un dans une étuve à une température variant entre 38 et 40°, et l'autre à la température du laboratoire, de 12 à 15°c.

Nous décrivons jour par jour les changements macroscopique et microscopiques du liquide soumis à l'action de la température de 48°. Après 24 heures, il devient trouble, sa couleur rouge vermeille se change en couleur jaune. Le mouvement des bactéries jusqu'alors très lent devient vif, et celles-ci augmentent en nombre, la plupart prenant la forme de bâtonnets courts. On trouve par-ci par-là des bactéries dans lesquelles, à l'un des bouts, se des-

sine nettement un corpuscule très réfringent qui n'existe pas encore à l'état libre. Les globules blancs conservent leur forme. Au bout de 48 heures le liquide devient noir, par suite du dépôt d'un résidu très fin, et répand une odeur putride très désagréable. Maintenant le microscope (fig. 2)

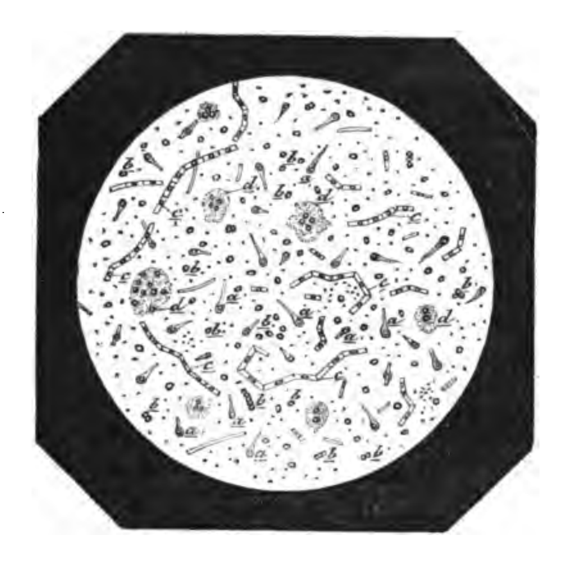


Fig. 2.

révèle l'apparition d'une énorme quantité de bactéries contenant des corpuscules brillants à l'un de leurs bouts, *bacterium capitatum a. a. a.*, ainsi que des spores libres *b. b. b.*; les unes et les autres sont en mouvement. Les bactéries longues sont immobiles et remplies de corpuscules brillants, *c. c. c.* Les globules blancs sont détruits. A leur place on trouve des groupes de noyaux brillants (zooglœa) *d. d. d.* logés au nombre de 2 à 5 dans un petit amas de matière transparente faiblement réfringente.

Après 72 heures, le liquide reste noir, le résidu est plus abondant. Sous le microscope les bactériums capitatums et les corpuscules brillants libres prédominent sur les bactéries qui sont restées intactes; les plus longues d'entre elles sont manifestement articulées et contiennent dans chaque articula-

tion un corpuscule brillant. Les changements ultérieurs amènent peu à peu la disparition des bactéries et leur transformation en corpuscules brillants. C'est pour cette raison que dans le liquide soumis à la température de 40° c. ces derniers au bout de 96 heures, remplacent presque toutes les bactéries et apparaissent à l'observateur sous différentes formes : isolés, géminés, en couple, en chaînettes ou en zoogloea. Pendant que le liquide soumis à l'action de la température de 40°. éprouve les changements que nous venons de décrire, — celui qui est laissé à la température de 15° ne subit presque pas de changements, au moins microscopiques. La couleur rouge et l'odeur cadavérique persistent. Il est vrai qu'il y apparaît un résidu, mais il est formé de globules blancs, qui, à cause de leur densité, restent pendant le repos du liquide au fond du vase, où ils forment une couche très mince. L'aspect microscopique du liquide change aussi très peu pendant les premiers jours de l'expérience.

Les globules blancs conservent leur aspect primitif. Les bactéries augmentent en quantité, mais très peu, et elles prennent la forme de bâtonnets courts, à peu près d'égale grandeur, composés de deux ou trois articulations. Avec le temps, le nombre des bactéries courtes devient de plus en plus considérable, de telle sorte, qu'à l'examen de ce liquide conservé pendant 15 jours, on trouve une énorme quantité de bactéries tellement courtes (fig. 3), qu'au premier abord et



Fig. 3.

vus surtout en masse compacte, ces organismes ressemblent beaucoup à des corpuscules brillants ; d'autant plus que dans

la plupart des cas elles se présentent à l'œil de l'observateur par l'un des bouts, tandis que l'autre reste invisible parce qu'il est plongé plus profondément dans le liquide. Mais, comme aux premiers jours de l'expérience, on ne voit presque pas dans l'humeur de bactériums capitatums, ni de corpuscules brillants libres. Au bout de 15 jours, le liquide, tout en devenant un peu plus pâle, conserve ses caractères primitifs.

Les inoculations de l'un et de l'autre liquide ont donné les résultats suivants : au bout de 24 heures, le liquide laissé à la température de 40° conserve encore sa virulence et tue les cobayes (2 expériences) assez promptement, en provoquant des symptômes de septicémie. Mais à partir de 48 heures, il devient tout à fait inoffensif et ne produit même pas de réaction locale, ce qui a été constaté à la suite de l'inoculation. Au contraire, le liquide laissé à la température de 35° garde sa virulence non seulement les premiers jours, mais même au bout de 15 jours. Quatre cobayes inoculés périrent de septicémie bien caractérisée, 40 heures après l'inoculation. Ici nous croyons utile de faire quelques observations concernant les procédés de dessiccation du liquide septique. Les expériences que nous venons de citer montrent combien il est facile d'arriver à des conclusions erronées relatives à l'influence du desséchement sur la virulence du liquide septique, si l'on perd de vue les indications que fournissent ces expériences. En effet, si la dessication s'opère à une température plus ou moins élevée, il suffit de prendre une plus ou moins grande quantité de liquide, ou de ralentir d'une manière quelconque son évaporation pour qu'il perde sa virulence, en même temps que les bactéries qui s'y trouvent se détruisent, comme nous l'avons dit plus haut.

Les expériences de Feltz offrent un exemple frappant de ce fait. Cet auteur exposait du sang septique au soleil jusqu'à ce qu'il prit une consistance pâteuse. Rien d'étonnant qu'à l'examen d'un liquide aussi desséché il n'ait rien trouvé qui ressemblât aux bactéries vivantes ou aux vibrions. Cela explique en partie comment sur 10 chiens inoculés avec un tel sang, 2 seulement ont succombé le 10ᵉ et le 16ᵉ jour, bien

que l'inoculation eût été faite brutalement en introduisant du sang dilué dans les veines des animaux.

Revenant à nos propres expériences :

Les changements survenus dans le liquide septique et ses organismes inférieurs sont essentiellement dus à la température. On peut se demander si les modifications éprouvées par les bactéries peuvent se produire dans un milieu complètement vide ou contenant une quantité d'air insignifiante.

Pour résoudre cette question nous avons procédé de la manière suivante : ayant préparé deux tubes en verre à parois épaisses dont les deux bouts étaient effilés, nous les avons remplis en aspirant le liquide septique et soudé leurs bouts de manière à ne pas y laisser d'air ou bien à en laisser une petite vésicule dans la partie capillaire du tube. Certains de ces tubes étaient placés dans une étuve à la température de 40° c., d'autres laissés à la température de 15°. Dans les premiers on observait bientôt un dégagement de gaz si énergique que les tubes éclataient. Les changements extérieurs survenus dans ce liquide diffèrent un peu de ceux qui sont décrits ci-dessus. Dans ce cas le liquide ne perd presque pas de sa couleur, même au bout de 3 ou 4 jours d'étuve, et quand il commence à déposer un précipité, car ce dernier garde une couleur rougeâtre [1]. Le liquide a une odeur pénétrante, et il donne une réaction neutre. Quant à ses modifications microscopiques, elles sont plus ou moins analogues à celles que nous avons notées dans les expériences précédentes et il serait superflu de les répéter ici. Il en est de même de la virulence du liquide : au bout de 48 heures, il était devenu tout à fait inoffensif.

Dans le liquide laissé à la température de 15°, au contraire, il ne se dégage pas de gaz, et il ne se produit aucun changement de couleur. La seule modification qu'on y observe est la précipitation des globules blancs sur une des parois du tube. A cet état stationnaire des propriétés microscopiques

[1] Dans des expériences analogues de M. Paschutine, la couleur du liquide exposé à la putréfaction se conservait même pendant dix mois. (*Virchow's Arch.*, vol. 59, p. 499 à 500 : *Einige Versuche ueber Faculniss und Faculnissorganismen.*)



du liquide correspond un état analogue des bactéries qu'il contient. Les mouvements des bactéries sont lents et leur multiplication par scission, si elle se produit, avance lentement. Cela était surtout visible dans l'une des portions du liquide, conservée pendant 26 jours dans un tube soudé. Après un temps aussi long, la quantité des bactéries était à peu près la même qu'au moment où le liquide avait été extrait du cadavre. D'un autre côté les corpuscules bactériens ne présentent pas, dans ces conditions, les changements qu'ils subissent à la température de 40° c. Non seulement ces changements ne se produisent pas pendant les premiers jours de l'expérience, mais dans la portion conservée pendant 26 jours nous n'avons trouvé qu'une quantité limitée de corpuscules brillants libres et de bactériums capitatums.

La virulence du liquide est aussi conservée au bout de 26 jours; dans ce cas, il est vrai, elle est un peu affaiblie. Trois cobayes inoculés avec ce liquide périrent tous à près de 36 heures, tandis que 4 autres, inoculés avec le même liquide, soumis préalablement à l'action de la température de 40° c., ne présentaient pas trace d'inflammation locale au point d'inoculation.

Ces expériences montrent que l'oxygène ne joue aucun rôle dans les modifications des bactéries du liquide septique soumis à l'action prolongée de la température de 40° c. Cette conclusion est conforme aux observations de M. Pasteur qui a démontré que la formation des corpuscules brillants dans les bactéries septiques peut se produire dans le vide absolu[1]. Le seul rôle de l'oxygène dans toutes les altérations qu'éprouve le liquide septique laissé à la température de 40° c. se manifeste par la destruction de sa matière colorante.

Après avoir constaté ces faits, nous nous sommes demandé quelle peut être leur cause immédiate?

La température de 40° à elle seule n'a pas d'effet destructif sur les bactéries septiques. Nous nous en sommes convaincu par des expériences nombreuses où le liquide a été soumis à cette température pendant 2 et 3 heures. Or ce

[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.*, 1878, p. 441.

temps était suffisamment long pour faire perdre au liquide la propriété d'engendrer des processus septiques, si ce degré de température seul avait le pouvoir de produire une action destructive. Nous avons remarqué, en effet, que, au bout d'une heure seulement, lorsque le liquide était soumis à la température de 75°, on observait la perte de la virulence. Dans ces expériences, au contraire, la nature septique du liquide n'est pas altérée même au bout de 24 heures. Nous savons de plus que le liquide septique injecté à un cobaye, par exemple, se trouve dans l'organisme précisément dans les limites de 38 à 40 degrés, et cependant sa virulence non seulement ne diminue pas, mais augmente, au contraire ; fait déjà mis hors de doute par les expériences de M. Davaine. Enfin les expériences de M. Pasteur sur la culture des microbes septiques dans les différents liquides nutritifs à la température de 38-40°, ou un peu au-dessous, ne permettent pas de douter que cette température n'a pas d'action destructive sur les organismes inférieurs des liquides septiques. Toutefois ces données peuvent éclairer sur le véritable rôle de la température de 40° dans la destruction du principe virulent du liquide septique. Ce rôle consiste dans une altération chimique lente et progressive du liquide, laquelle se produit sous l'action immédiate des organismes inférieurs. Possédant à cette température une énergie vitale plus grande, ceux-ci se multiplient facilement en consommant toute la matière utile à leur nutrition, et en transformant ainsi le liquide en un milieu où ils ne peuvent plus ni vivre, ni se multiplier par scission.

Il existe d'autres explications de ce fait comme nous l'avons déjà dit. M. Davaine suppose que, pendant la putréfaction du sang à l'air, il s'accumule dans ce liquide des produits ammoniacaux qui empêchent le développement ultérieur du virus septique. Wernich [1], en recherchant l'influence des produits aromatiques de la putréfaction (notamment des acides phénylpropionique et phénylacétique, de l'indol, du crésol, du

[1] *Virchow's Arch.*, 1879, Bd. 78. Die aromatische Jaulnissproducte in ihrer Einwinkung spalt-und-sposs-pilze.



sextol et du phénol) sur les organismes inférieurs, a démontré que ces produits en empêchent le développement dans les liquides nutritifs convenables et en arrêtent la multiplication quand ils s'y sont développés. De ces expériences l'auteur conclut que les bactéries de la putréfaction se préparent elles-mêmes des conditions de mort.

Il paraîtrait au premier abord que ces explications s'appliquent bien à nos résultats, mais les faits relatés plus loin démontrent qu'elles ne suffisent pas à elles seules pour l'intelligence complète du phénomène en discussion. Partant de l'idée que les transformations des bactéries du liquide septique à la température de 40° c. se produisent au fur et à mesure de la diminution de matières nécessaires à l'entretien de la vie de ces organismes, nous remplissons les tubes de verre avec du liquide septique non pas pur, mais mélangé avec du bouillon Liebig stérilisé par le procédé de M. Pasteur (parties égales, ou 1/3 du liquide septique pour 2/3 de bouillon). Nous laissons ces tubes dans une étuve pendant 48 heures à la température de 40° c. Si notre explication est juste, il ne doit pas se produire de transformation des bactéries en corpuscules brillants ou il ne s'en produit que dans une proportion insignifiante; en même temps la virulence du liquide devrait être conservée.

C'est ainsi en effet que les choses se passent. Nous avons cassé les tubes soudés après 48 heures de séjour dans l'étuve et nous avons constaté d'abord que le liquide qu'ils contenaient avait une odeur putride, pénétrante, comme le liquide septique pur, par conséquent, il y avait des produits de putréfaction; en second lieu nous avons vu que, malgré cette circonstance, l'état des bactéries ne répondait pas au degré de putréfaction du liquide : la plupart d'entre elles se présentaient sous forme de bâtonnets courts et ne contenaient pas de corpuscules brillants. Il est vrai qu'on rençontrait de temps en temps des capitatums, mais en nombre incomparablement moins grand que dans le liquide septique traité de la même manière. Les inoculations de ce liquide ont répondu à notre attente. Elles ont amené la mort des animaux 20 heures, au

plus, après l'inoculation avec un processus septique caractéristique dans le tissu sous-cutané et les muscles.

Ces expériences prouvent que tant qu'il reste dans le liquide septique des matières propres à nourrir les bactéries, la plupart d'entre elles conservent leur forme et leur nature toxique, sans subir la transformation en corpuscules brillants.

Ainsi, sans nier l'action destructive des produits putrides sur les bactéries, nous pouvons néanmoins affirmer, d'une manière positive, que l'action de ces produits est sensiblement paralysée, quand le liquide, à côté des produits de décomposition putride, contient en quantité suffisante des matières susceptibles d'entretenir la vie de ces organismes. Ces expériences démontrent encore que la température de 40° c., à elle seule, ne détruit pas les bactéries. C'est pourquoi une fois tombées dans un milieu nutritif convenable, comme les humeurs de l'organisme, elles s'y multiplient avec une rapidité incroyable, d'autant plus grande que l'échange nutritif des tissus leur assure un apport continuel de matières nutritives fraîches.

Déjà, dans les expériences d'inoculation avec le liquide septique altéré par un séjour de 48 heures dans une étuve à 40°, nous nous sommes convaincu que les corpuscules brillants qui s'y trouvent ne possèdent pas de propriétés toxiques, c'est-à-dire qu'ils sont incapables de produire la septicémie chez les animaux. La culture de ces organismes microscopiques a donné le même résultat.

Un liquide septique a été laissé pendant 7 jours à la température de 40° ; il contenait exclusivement des corpuscules brillants de diverses formes ; de temps en temps on y rencontrait des bactéries remplies de ces corpuscules et complètement immobiles. Après avoir mélangé quelques gouttes de ce liquide à du bouillon de Liebig stérilisé, nous avons rempli un tube de verre avec le mélange, puis soudé le tube que l'on a placé ensuite dans une étuve à la température de 37° à 38° c.

Le liquide trouble, ajouté à du bouillon tout à fait limpide, a bientôt laissé déposer un précipité sur une des parois du

tube, de sorte que le contenu de ce dernier était de nouveau devenu clair, et il était encore dans cet état au bout de 48 heures de séjour dans l'étuve.

L'examen microscopique a prouvé que les corpuscules brillants avaient conservé leur aspect. De l'absence de bactéries dans le liquide on peut conclure que ces corpuscules, même dans des conditions favorables à leur nutrition, sont incapables de se régénérer : l'inoculation de ce liquide, en grande quantité, ne provoque du reste chez l'animal aucun effet morbide.

Nous n'insistons cependant pas sur la conclusion que nous tirons de nos dernières recherches. Pour qu'elle fût irréfutable il aurait fallu prendre les précautions indiquées par M. Pasteur; on aurait dû rechercher si ces corpuscules étaient susceptibles d'être cultivés dans le vide absolu ou dans l'acide carbonique, car d'après les expériences de cet auteur, la présence de la plus petite quantité d'oxygène peut empêcher leur développement.

Les circonstances ne nous permettant pas de pousser plus loin nos recherches, nous sommes obligé de les remettre à un temps plus favorable.

Avant de terminer l'exposé de la partie expérimentale de ce travail, il convient d'ajouter quelques mots relatifs aux données thermométriques et aux résultats des autopsies.

La température était prise avant l'inoculation, pour voir si l'on avait affaire à un individu sain, et après, pour rechercher si la réaction avait commencé. Nous prenions comme normale la température de 38°,5 à 40° c., le thermomètre étant introduit dans le rectum toujours à la même hauteur.

La conclusion générale de toutes les mesures thermométriques, environ 180, faites après l'inoculation, peut se formuler par les deux propositions suivantes :

1° *La température atteint son maximum 24 heures après l'inoculation (rarement plus tôt ou plus tard); ce maximum est de 41° c. (rarement 41°,5 c.)*

2° *La température commence à baisser en moyenne 12 heures avant la mort, et l'abaissement va toujours en*

croissant jusqu'à ce moment. Le minimum observé chez les animaux à l'agonie était de 27° c.

La seconde proposition confirme pleinement le résultat, auquel sont arrivés Béhier et Liouville[1], ainsi que M. Panum[2], dans leurs expériences.

La réaction qui succède à l'inoculation se manifeste par une enflure œdémo-phlegmoneuse autour du point inoculé, laquelle est déjà très nette quelques heures après l'opération. Les gaz qui se développent dans le tissu sous-cutané ont une crépitation très marquée. L'animal devient triste, cesse de manger et s'affaiblit rapidement. Quelquefois tout ce processus est accompagné d'une véritable diarrhée muqueuse.

Autopsie. Les muscles et le tissu sous-cutané sont infiltrés sur une grande étendue par un liquide séro-sanguinolent. La peau est séparée des couches sous-jacentes par une accumulation abondante de gaz. Les muscles sont très friables à l'endroit affecté.

Nous avons exceptionnellement observé un léger exsudat dans les cavités séreuses, par exemple une petite accumulation de liquide séreux dans la cavité péricardique qui s'est formée, selon toute probabilité, pendant l'agonie. Le foie et la rate sont ordinairement très peu augmentés de volume, leur tissu est friable. Le cœur droit est considérablement distendu par un sang noirâtre, demi-liquide.

Les poumons sont le plus souvent pâles, partout perméables à l'air. La muqueuse des gros intestins est quelquefois injectée et recouverte d'une *couche épaisse* de mucus.

Toutes nos expériences et les conclusions qu'on en peut tirer peuvent se résumer en ces propositions :

1° Le liquide séro-sanguinolent laissé à la température de 75° c. devient trouble au bout d'une heure, par suite de la formation d'un précipité très fin. Il présente sous le microscope une quantité de bactéries courtes et immobiles. Les

[1] *Bullet. de l'Acad. de méd.* Séance du 4 févr. 1873, p. 147. Discussion sur la septicémie.

[2] Das putride Gift, die Bacterien, die putride Infection oder Intoxication und die Septicaemie. *Virchow's Arch.*, B. LX, p. 301.



inoculations prouvent qu'il perd en même temps ses propriétés toxiques.

2° L'ébullition donne naissance à d'autres phénomènes : formation d'un liquide séreux, incolore, ne contenant presque pas de bactéries, et de masses coagulées très compactes, qui renferment, bien au contraire, un grand nombre de ces éléments. Quant à la virulence, le liquide séreux en est complètement privé, tandis que les masses coagulées agissent sur les animaux aussi fatalement que le liquide septique avant son ébullition; avec cette différence essentielle cependant, que l'innoculation de la transudation œdémateuse d'animaux morts après avoir été inoculés avec ces masses, ne produit souvent aucun effet.

3° Le dessèchement du liquide septique fixe, pour ainsi dire, les bactéries dans l'état où elles étaient avant cette opération. C'est un état latent de leur vitalité. Il peut persister pendant 40 jours sans que les bactéries perdent la faculté de se mouvoir dès qu'elles se retrouvent dans un milieu liquide où elles peuvent se délivrer de la matière albumineuse desséchée, dans laquelle elles sont emprisonnées. En outre, dès qu'elles tombent dans un liquide nutritif, comme ceux de l'organisme animal, elles s'y multiplient rapidement et y produisent leur action funeste. C'est de cette manière qu'on peut expliquer la nature virulente du résidu sec du liquide septique.

Cette conclusion est conforme à l'une des propositions générales sur les organismes inférieurs exprimées par Nægelé [1]. On sait que cet auteur distingue dans la manifestation extérieure de la vie des bactéries cinq états, et place la dessiccation et la congélation au nombre des derniers, sous le nom d'état latent qui, selon lui, peut durer des centaines d'années durant lesquelles ces bactéries conservent leur vitalité.

4° L'échauffement du résidu sec à la température de 100°, pendant 3 à 24 heures, ne détruit pas les bactéries septiques ni la virulence de la matière septique; tandis que la température de 130° et au-dessus (jusqu'à 180°), pendant une heure

[1] Die niederen Pilze in ihren Berieungen zu den Infectionskrankheiten und der Gesundheitspflege, 1877.

seulement, rend la masse sèche tout à fait inoffensive, et sous le microscope on n'observe plus d'élément figuré qui donne une réminiscence des bactéries.

5° En étudiant l'influence de tous les agents indiqués plus haut, nous n'avons pas observé la transformation des bactéries septiques en corpuscules brillants qui, comme l'a démontré M. Pasteur, se produit dans le liquide septique sous l'influence de l'oxygène de l'air et que nous avons observée dans le même liquide soumis à l'action prolongée de la température de 40°.

6° Sous l'action prolongée (48 heures au moins) de la température de 40°, les bactéries du liquide septique se transforment peu à peu en corpuscules brillants. Cette modification peut se produire en présence de l'oxygène aussi bien qu'en son absence. La cause immédiate du phénomène réside dans une altération successive du liquide, à laquelle prennent une part active les bactéries elles-mêmes. A la suite de cette altération, le liquide devient impropre à la nutrition des bactéries, et il est entièrement dépourvu des propriétés septiques.

Le même liquide septique à la température de 15°, toutes les autres conditions étant égales d'ailleurs, conserve encore sa nature toxique au bout de 26 jours. L'examen microscopique prouve que les bactéries se multiplient par scission et deviennent très courtes, si le liquide se trouve en contact avec une faible quantité d'air; elles restent dans le même état si le liquide se trouve dans des tubes soudés, privés d'air. Mais, ni dans l'un, ni dans l'autre cas, elles ne subissent la transformation en corpuscules brillants.

7° Tant que le liquide septique, soumis à l'action de la température de 40° cent. conserve des matières propres à l'alimentation des bactéries, une quantité plus ou moins grande de ces dernières ne subit pas de transformation en corpuscules brillants et conserve sa nature septique, quoique ce liquide puisse contenir en même temps une quantité notable de produits de destruction des matières albumineuses.

8° Les corpuscules brillants qui se forment dans le liquide septique à la température de 40° cent. ne possèdent point de

propriétés toxiques et, introduits dans l'organisme animal, ils ne se transforment pas en bactéries septiques; au contraire, les corpuscules qui naissent sous l'action de l'oxygène à la température de la chambre, peuvent, d'après M. Pasteur, se régénérer.

Nous sommes heureux de pouvoir exprimer ici à M. le professeur Vulpian et à son chef de laboratoire, M. Bochefontaine, notre plus vive reconnaissance pour l'intérêt qu'ils ont toujours pris à nos recherches.

C'est à dessein que nous n'avons cité dans la partie historique de notre travail qu'une partie de la bibliographie qui nous est accessible, celle qui présente un rapport direct avec l'objet de nos recherches: nous n'avons pas voulu dépasser certaines limites dans l'étendue de cet article. Pour être plus complet, nous ajoutons ici une énumération bibliographique des principaux mémoires omis dans notre historique.

1. Cohn. Cohn's Beitrage, B. II, p. 249.

2. Hoppe-Seyler. Medicinisch-chemische Untens., 1871, 4 Heft: über Faulnissprocesse und Desinfection.

3. Koch. Untersuchungen über die Ætiologie der Wundinfectionskrankheiten. Leipzig, 1878.

4. Derselbe. Die Ætiologie der Milzbrandkrankheit, begründet auf die Entwickelungsgeschichte der Bacillus Anthracis. Beitr. zur Bid. der Pflanz, Bd. II, 2 Heft, 1876.

5. Lukomsky. Otcherk micologuii, etc. Vilna, 1881.

6. Syndall. Further researches on the deportment and vital persistance of putrefactive and infective organisms from a physical point of view. *Philos. Trans. of the Royal Soc.*, 1877, vol. 167.

7. Wernich. Ueber die Desinfectionskraft der Trocknen Hitze und der schwefligen Saur, *Centralbl. f. med. Wissensch.* 1879, n°. 13.

8. Derselbe. Grundriss der Desinfectionslehre, 1880. Wien und Leipzig.

9. Wolf. *Berlin. klin. Wochenschr.* 1880, p. 55.

10. Vallin. De la désinfection par l'air chaud. *Ann. d'hyg. publ.*, sept. 1877, p. 276.

IV

DES MODIFICATIONS ET DE LA DISPARITION DU STRATUM GRANULOSUM DE L'ÉPIDERME DANS QUELQUES MALADIES DE LA PEAU,

par M. **SUCHARD**, interne des hôpitaux, répétiteur à l'École pratique des Hautes-Études.

(Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.)

La structure de l'épiderme n'est bien connue que depuis les travaux récents de M. Ranvier. Ses recherches sur le mode d'union des cellules du corps muqueux de Malpighi et sur les modifications que subissent ces cellules dans le processus de la kératinisation épidermique, permettent aujourd'hui d'étudier d'une manière plus complète qu'autrefois les lésions de l'épiderme.

M. Ranvier a indiqué dans un note à l'Académie des sciences (30 juin 1879), la présence dans les cellules du stratum granulosum d'une substance liquide particulière qu'il a appelée éléidine. Cette substance se colore en rouge vif par le picrocarminate d'ammoniaque après l'action de l'alcool.

« La formation de l'éléidine dans le stratum granulosum, dit M. Ranvier, sa diffusion dans le stratum lucidum, et sa disparition dans la couche cornée, indiquent que cette substance joue un rôle important dans le processus de kératinisation de l'épiderme.... Dans les papillomes de la peau, dans le bourrelet épidermique qui circonscrit la pustule de la variole, et dans toutes les lésions formatrices de l'épiderme qui n'en

changent pas la structure essentielle, le stratum granulosum est plus ou moins épaissi. »

C'est sur cette modification du stratum granulosum dans les lésions formatrices de l'épiderme que nous nous proposons d'insister tout d'abord dans ce travail; nous étudierons ensuite ce qui se passé dans cette même couche de l'épiderme, lorsque, par suite d'altérations d'une autre nature, il se produit à la surface de la peau des squames ou des vésicules. Nous verrons enfin quelles seront les conclusions à tirer de la comparaison de ces différents faits [1].

Toutefois, avant d'examiner les altérations pathologiques dont nous venons de parler, nous devons indiquer quelles sont à l'état normal les modifications du stratum granulosum lorsque la couche cornée s'épaissit ou s'amincit suivant les régions et aussi lorsque la peau perd ses caractères pour se continuer avec une muqueuse.

Toutes les fois que l'épiderme est épaissi, comme, par exemple, à la paume des main ou à la plante des pieds, l'éléidine se montre sur des coupes en larges gouttes partant du stratum granulosum et fusant dans le stratum lucidum et même au-dessus; le stratum granulosum est alors lui-même formé de plusieurs couches de grandes cellules renfermant un grand nombre de granulations d'éléidine.

Au contraire, quand l'épiderme s'amincit (pli du coude, pli du jarret), le stratum granulosum est réduit à une ou deux couches de cellules losangiques renfermant peu d'éléidine, et cette substance elle-même ne forme plus de gouttes diffusant dans le stratum lucidum. Lorsque la peau perd ses caractères pour se continuer avec une membrane muqueuse, comme aux lèvres par exemple, le stratum granulosum et le stratum lucidum disparaissent, et les cellules des couches superficielles conservent leurs noyaux.

La présence d'un stratum granulosum contenant de l'éléidine est donc, à l'état normal, liée au processus de la kérati-

[1] La technique que nous avons employée est celle indiquée par M. Ranvier, savoir : durcissement des morceaux de peau par l'alcool fort, coloration des coupes par le picrocarminate d'ammoniaque faible, conservation dans la glycérine.

nisation épidermique, et de plus la quantité de cette substance varie en raison directe de l'intensité de ce processus.

Voyons maintenant ce qui se passe dans certains cas pathologiques.

On connaît l'épaississement de la couche cornée qui se montre au pourtour de la fissure du mal plantaire perforant. Cette altération de la couche superficielle de l'épiderme coïncide avec un allongement notable des papilles, et, il y a ainsi autour de la solution de continuité, un espace assez considérable dans lequel l'épiderme, par suite d'une inflammation propagée du voisinage présente tous ses caractères normaux, mais considérablement exagérés.

Nous avons fait représenter planche VIII, figures 1 et 2, à côté l'une de l'autre, une coupe de la peau ainsi modifiée, et une coupe de la peau normale de la même région. Le grossissement est le même de part et d'autre (objectif 2, oculaire 2 de Hartnack). L'examen des deux dessins montre d'emblée la nature de la lésion. L'allongement des papilles et des bouchons épidermiques inter-papillaires, l'épaississement de la couche cornée sont assez manifestes pour qu'il nous semble inutile de les décrire en détail. Nous insisterons au contraire sur les modifications du stratum granulosum ; du côté de la lésion, cette couche de l'épiderme renferme 7 ou 8 rangées de grandes cellules remplies de granulations d'éléidine beaucoup plus abondantes et plus grosses qu'à l'état normal ; ces cellules dont le nombre est considérablement augmenté descendent dans les bouchons inter-papillaires. L'éléidine au lieu de se répandre en gouttes discrètes dans le stratum lucidum, diffuse dans l'altération qui nous occupe, non seulement dans le stratum lucidum, mais encore dans les parties inférieures de la couche cornée qui se trouve ainsi en bien des points colorée en rouge vif au lieu de présenter une teinte jaune presque uniforme dans toute son étendue.

On voit donc que, dans le cas particulier que nous venons de décrire, l'épaississement de la couche cornée de l'épiderme s'accompagne d'une augmentation notable dans le nombre des cellules du stratum granulosum et coïncide avec la pré-

sence d'une quantité d'éléidine beaucoup plus considérable qu'à l'état normal.

Ces modifications sont plus accusées encore dans une autre lésion du même ordre, les durillons des orteils ou de la plante du pied. Les phénomènes sont ici tellement marqués que l'examen à l'œil nu d'une coupe bien faite permet, par l'intensité seule des colorations, de constater la nature de l'altération. Nous avons représenté figure 3, une coupe d'un durillon du petit orteil. Le dessin a été fait à la loupe à un grossissement de 5 diamètres.

La couche cornée est, dans ce cas, hypertrophiée de manière à former une véritable tumeur, dont la coupe apparaît colorée en jaune; à la partie inférieure de cette couche cornée l'éléidine infiltre toute la surface de la coupe de manière à figurer une nappe d'un rouge vif qui aboutit en bas à un stratum granulosum considérablement épaissi.

Il y a donc ici encore, comme dans le cas précédent, augmentation d'épaisseur du stratum granulosum, et surabondance d'éléidine accompagnant une hypertrophie de la couche cornée de l'épiderme. Nous pouvons donc dire que, dans les lésions formatrices de l'épiderme, l'intensité du processus de la kératinisation épidermique varie en raison directe de la quantité de la substance kératogène.

Voyons maintenant quelles sont, toujours au même point de vue, les modifications qui surviennent dans l'épiderme, au niveau d'une squame et d'une vésicule. Nous avons à ce sujet choisi comme matériel d'études un cas de psoriasis et un cas d'eczéma vésiculeux, pièces recueillies à l'hôpital Saint-Louis, dans le service du notre excellent maître le Dr Hillairet. Dans le psoriasis, nous ne décrirons pas l'inflammation du derme qui accompagne toujours cette affection lorsqu'elle est bien accusée, inflammation qui se caractérise par l'allongement des papilles, la dilatation des vaisseaux et l'infiltration du derme par un très grand nombre de cellules embryonnaires; mais nous insisterons spécialement sur un point capital qui est le suivant : la disparition complète du stratum granulosum et de l'éléidine en tous les points où l'épiderme se soulève de manière à former une

squame. Nous avons fait représenter cette lésion planche VIII, figure 4 (obj. 5, ocul. 2, Hartnack). On voit sur le dessin que le corps muqueux, au lieu de présenter à sa partie supérieure une couche spéciale de cellules renfermant des granulations d'éléidine, est limité, au contraire, par un grand nombre de cellules superposées et aplaties, colorées en rose uniforme et possédant un noyau coloré en rouge. Ce fait indique une absence complète de kératinisation épidermique; les cellules sont entraînées par la desquamation avant d'avoir terminé leur évolution physiologique et, à ce point de vue, leur vitalité est altérée par un processus de dégénération[1].

Au pourtour des squames, partout où l'épiderme corné est conservé, ou encore dans les points où il se reproduit, le stratum granulosum reparaît, et avec lui les granulations et les gouttes d'éléidine qui fusent dans le stratum lucidum; de plus, les noyaux des cellules de la couche cornée cessent d'être apparents.

Dans l'eczéma vésiculeux, nous avons choisi des points où l'épiderme à peine soulevé indiquait un degré très peu avancé dans l'évolution de la maladie; c'est un de ces points que nous avons fait représenter (*fig.* 5), au même grossissement que la figure précédente. Nous n'insisterons ni sur l'inflammation du derme, ni sur l'état vésiculeux, encore peu marqué du reste, des cellules du corps muqueux; mais nous signalons une altération bien plus importante, savoir : la disparition du stratum granulosum et de l'éléidine coïncidant avec l'apparition des noyaux dans les cellules de la couche cornée. La vésicule est donc comme la squame une lésion dégénérative de l'épiderme.

Afin de ne pas nous exposer à tirer des conclusions d'un nombre de faits trop restreint, nous avons par les mêmes méthodes examiné d'autres affections de la peau.

[1] La présence des noyaux dans les cellules des squames du psoriasis a été signalée déjà par M. Leloir (*Soc. de biologie*, séance du 11 mars 1882); mais comme l'absence du stratum granulosum et de l'éléidine n'est pas mentionnée dans la note en question, il a été impossible à M. Leloir de donner de ces faits une juste interprétation.

M. Ranvier[1] avait, comme nous l'avons indiqué au début signalé la présence d'une grande quantité d'éléidine et l'épaississement du stratum granulosum dans le bourrelet qui circonscrit la pustule de variole. Nous avons repris cette observation, et nous avons en outre constaté que, dans le centre de la pustule, partout où les cellules sont converties en vésicule, on ne trouve plus d'éléidine. Il y a donc dans cette maladie juxtaposition des deux altérations que nous venons de décrire : le bourrelet de la pustule est le résultat d'une inflammation formatrice de l'épiderme ; le centre au contraire présente tous les caractères d'une dégénération, et l'on observe en même temps l'épaississement et l'atrophie complète du stratum granulosum, la présence en excès et l'absence de l'éléidine.

Certains épithéliomas lobulés de la peau nous présentent un autre exemple de la coïncidence de deux lésions différentes. Les globes épidermiques qui sont le résultat d'une exagération dans la kératinisation sont entourés d'un stratum granulosum très épais et riche en granulations et en grosses gouttes d'éléidine. Les globes épithéliaux dont les cellules sont en dégénérescence colloïde, ne présentent au contraire aucune trace de cette substance; on ne la retrouve là, ni dans les cellules, ni en dehors d'elles.

Nous pouvons donc, en terminant notre travail, tirer des faits que nous avons observés les conclusions suivantes :

1° La présence de l'éléidine dans les cellules du stratum granulosum coïncidant avec la disparition des noyaux dans la couche cornée caractérise, à l'état normal, le processus de la kératinisation épidermique;

2° A l'état pathologique, dans les lésions formatrices de l'épiderme qui aboutissent à l'hypertrophie de la couche cornée, on remarque l'exagération des phénomènes que nous venons de signaler : l'épaississement du stratum granulosum et la présence d'une quantité d'éléidine plus considérable qu'à l'état normal. A ces faits signalés déjà par M. Ranvier, nous pouvons ajouter le suivant :

[1] *Loc. cit*

3° Lorsque la couche cornée de l'épiderme est altérée de manière à présenter à sa surface une squame ou une vésicule, on constate, au niveau de la lésion, la disparition du stratum granulosum et de l'éléidine, et l'apparition des noyaux dans les cellules de la couche cornée.

Les observations que nous venons de faire permettent donc de distinguer par des caractères histologiques bien définis les inflammations formatrices de l'épiderme de celles qui aboutissent à une dégénérescence squameuse ou vésiculeuse; elles indiquent aussi que dans l'épithélioma lobulé de la peau, la tumeur épidermique par excellence, deux processus peuvent être juxtaposés : celui de l'évolution épidermique et celui de la dégénérescence colloïde. Ainsi dans la peau comme dans les autres tissus, les inflammations proprement dites et les tumeurs présentent des caractères communs qui soumettent leur évolu ux mêmes lois générales [1].

[1] Nous n'avons étudié dans ce travail que des lésions cutanées à type bien défini, de manière à pouvoir tirer des faits des conclusions précises. Il paraît probable que les autres maladies de la peau suivant qu'elles s'accompagnent d'hypertrophie de la couche cornée ou de dégénérescence vésiculeuse ou squameuse, doivent se rapprocher de l'une ou de l'autre de celles que nous décrivons. C'est ainsi que MM. Vidal et Brocq (*Société médicale des hôpitaux*, séance du 24 mars 1882) ont, d'après Buchanan Baxter (*in British Medic. Journal*, nov. 79), signalé dans la dermatite exfoliatrice l'absence du stratum lucidum et du stratum granulosum. Mais, comme ils ne mentionnent pas l'éléidine, et comme ils ajoutent que les cellules qui forment les squames deviennent CORNÉES sans passer par l'état de cellules granuleuses, il est facile de voir que ces auteurs n'ont pas tenu compte du processus de la kératinisation épidermique tel qu'on le comprend aujourd'hui et que cette observation n'est pas assez complète pour qu'on en puisse tirer des conclusions. C'est aussi pour ne pas franchir les limites de notre sujet que nous n'avons décrit que des affections attaquant principalement le corps muqueux proprement dit et non pas ses annexes. Nous devons ajouter cependant que, comme l'a démontré M. J. Renaut, professeur à la Faculté de médecine de Lyon, les cellules des glandes sébacées peuvent, dans l'acné varioliforme, se charger d'éléidine et suivre alors l'évolution épidermique; nous comptons du reste, dans un prochain mémoire, insister sur cette importante modification cellulaire.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE VIII.

Fig. 1. Coupe de la peau normale de la plante du pied (object. 2, ocul. 2, Hartnack). Le stratum granulosum est coloré en rouge vif par suite de la présence des granulations d'éléidine.

Fig. 2. Coupe de la peau de la plante du pied au voisinage de la fissure du mal perforant. Le grossissement est le même que pour la figure précédente. Les papilles sont allongées ainsi que les bouchons interpapillaires, le stratum granulosum est épaissi et renferme une quantité d'éléidine beaucoup plus considérable qu'à l'état normal.

Fig. 3. Coupe d'un durillon du petit orteil; dessin fait à la loupe à un grossissement de 5 diamètres pour montrer l'hypertrophie de la couche cornée coïncidant avec l'épaississement du stratum granulosum et la présence d'un excès considérable d'éléidine.

Fig. 4. Coupe de la peau de la jambe au niveau d'une squame de psoriasis (ocul. 2, obj. 5, Hartnack). Le stratum granulosum et l'éléidine ont disparu. Les noyaux des cellules non kératinisées de la squame sont colorés en rouge.

Fig. 5. Coupe de la peau du genou au niveau d'une vésicule d'eczéma à son début (ocul. 2, obj. 5, Hartnack). Certaines cellules du corps muqueux sont devenues vésiculeuses. Le stratum granulosum et l'éléidine ont disparu. Les cellules de la couche cornée ne suivent plus le processus normal de kératinisation et leur noyau est coloré par le carmin.

V

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE DES REINS ET DU FOIE,

par **CH. SABOURIN.**

TROISIÈME PARTIE

SUR UN CAS DE DÉGÉNÉRESCENCE KYSTIQUE DU FOIE ET DES REINS CHEZ L'ADULTE

Si l'histoire de la dégénérescence kystique des reins et du foie *chez l'adulte* laisse encore beaucoup à désirer au point de vue de la physiologie pathologique, ce n'est pas tant à cause de la rareté des observations qui sont, en effet, assez nombreuses dans les recueils scientifiques et dans les travaux spéciaux sur ce sujet. Mais ce qui fait défaut, évidemment, c'est un ensemble suffisant d'examens microscopiques complets de ce genre d'altération. C'est en l'absence de notions histologiques positives que certains auteurs ont pu émettre sur la pathogénie de ces kystes des opinions plus ou moins fantaisistes, et qui ne doivent plus avoir cours en présence des démonstrations fournies par le microscope.

Très restreint est le nombre des observations accompagnées d'une description microscopique satisfaisante, et nous pensons utilement grossir ce nombre en publiant le fait suivant dont l'étude nous avait été confiée par notre regretté maître M. Raynaud, alors médecin de Lariboisière, en 1879.

Comme beaucoup d'autres cas du même genre, ce fait fut une trouvaille d'autopsie, aussi l'histoire clinique fait-elle absolument défaut.

OBSERVATION

Il s'agit d'une femme de 40 ans, qui fut ramassée dans le coma sur la voie publique, et apportée à l'hôpital Lariboisière en décembre 1879, service de M. Maurice Raynaud. Elle mourut dans la journée, sans qu'on ait pu avoir d'autres renseignements sur son compte. L'urine retirée de la vessie contenait des traces d'albumine.

Autopsie.

Foie. — Pèse 6 kilogrammes. Il est couvert d'une multitude de kystes à contenu transparent ou rouge brunâtre, dont quelques-uns ont le volume d'une orange. A la coupe, c'est un véritable amas de poches isolées ou accolées les unes aux autres, quelquefois cloisonnées incomplètement. Elles sont entourées d'une capsule assez mince, très résistante. Là où les gros kystes ne confluent pas, le tissu du foie apparaît sans altération notable, formant comme le stroma qui sépare toutes ces cavités. Çà et là, il y a des blocs de tissu hépatique où l'on ne trouve que des kystes miliaires, ou encore des petits points blancs paraissant accolés aux espaces-portes.

En quelques points, il y a des infiltrations hémorragiques, et ailleurs ce sont des îlots bien délimités ayant à la coupe l'apparence du foie muscade; dans le voisinage, on trouve quelques vaisseaux oblitérés par un caillot sanguin.

L'examen à l'état frais du liquide des kystes a montré comme éléments principaux : Dans tous les kystes, des lamelles d'épithélium soit cubique, soit complètement pavimenteux ; des masses de détritus granuleux très fins; des globules rouges du sang en plus ou moins grand nombre.

Dans les kystes à liquide coloré, des quantités de globules sanguins, et des lamelles de cholestérine; enfin des traînées jaunâtres d'apparence mucoïde, rappelant la matière colorante de la bile, et de vrais blocs réfringents jaunâtres ou verdâtres.

Il n'existe au niveau du hile rien d'anormal, les grosses voies biliaires ne paraissent pas dilatées, la vésicule contient de la bile un peu claire.

Reins. — Les deux reins sont énormes, ils pèsent 600 et 650 grammes. Ils sont transformés en un amas de kystes ressemblant à une grappe de raisin à grains très serrés. Les kystes sont transparents ou rougeâtres, ou blanchâtres. L'altération est la même sur les coupes. Çà et là, il y a des régions où le tissu rénal encore reconnaissable ne contient que des kystes miliaires.

L'examen microscopique du liquide des kystes montre des quantités de détritus granuleux, quelques corpuscules de pus, des globules rouges

du sang, et quelques débris de lamelles épithéliales à cellules pavimenteuses ou un peu cubiques.

Aucun obstacle sur le trajet des voies d'excrétion de l'urine. La vessie paraît saine. Nous nous bornons à cette courte mention macroscopique des pièces; elle suffira à faire reconnaître l'altération dont il s'agit. Tous les faits du même genre se ressemblent complètement, et les descriptions à l'œil nu ne manquent pas pour cette curieuse altération du foie et des reins.

Examen microscopique.

1° Foie.

I. — Si l'on pratique des coupes microscopiques dans le tissu du foie, soit au voisinage des grands kystes, soit dans les points où ces kystes font défaut, on voit qu'il n'y a aucune lésion générale du tissu rappelant la cirrhose véritable. La figure 1, planche IX, montre le peu d'altération du parenchyme en dehors des kystes. On ne voit aucune production de tissu conjonctif commandée par la distribution du système-porte ou du système sus-hépatique; ni isolément ni par groupes les lobules du foie ne sont séparés par de la cirrhose.

La seule lésion vasculaire sanguine à noter existe dans les régions qui, à l'œil nu, ressemblaient au foie muscade, ou à des foyers d'infiltration hémorragique, mais nous ne les décrirons pas, car elles sont tout à fait vulgaires, isolées et accessoires dans la lésion principale de l'organe.

II. — Un seul système est atteint dans sa totalité, c'est le système excréteur biliaire.

Dans tous les espaces-portes, les grands comme les petits, la paroi des canalicules biliaires est manifestement épaissie et l'épithélium en desquamation abondante. Beaucoup de canalicules sont obstrués par des bouchons de cellules plus ou moins altérées. Cette lésion généralisée au système excréteur est surtout manifeste dans les régions en apparence les plus saines de l'organe. Là, les plus petits espaces vasculaires-portes, nullement agrandis d'ailleurs, sont flanqués d'un canalicule biliaire relativement énorme à paroi épaisse vivement colorée, à lumière remplie d'épithélium.

Souvent même on prendrait certains de ces canaux épaissis au milieu des trabécules hépatiques, pour des canaux biliaires isolés, aberrants, car on ne voit à côté d'eux aucune section vasculaire.

III. — La lésion spéciale qui caractérise ce foie consiste en foyers limités de production conjonctive renfermant des canalicules biliaires de nouvelle formation qui subissent la transformation kystique. C'est là l'origine des kystes que contient l'organe.

Nous allons décrire successivement les phases qui président à ce



travail de formation kystique; mais nous tenons encore à bien préciser ce fait, que cette néoformation conjonctivo-épithéliale est le type des lésions qu'on peut appeler nodulaires, car elle s'échelonne çà et là sur le trajet des canaux d'excrétion du foie, comme les grains d'un chapelet, sans que les parties intermédiaires de ces canaux présentent d'autres altérations que celles du catarrhe décrit plus haut comme étant la lésion généralisée à tout ce système.

Ce sont donc des productions de forme nodulaire. De plus, cette lésion en foyers est rarement annulaire, entourant toute la section d'un canalicule; presque toujours elle est latérale. C'est sur la coupe, une plaque accolée à l'un des côtés de la paroi biliaire.

Si l'on veut maintenant reporter la notion de topographie précédente d'une façon plus générale, non plus aux voies biliaires, mais aux espaces-portes qui les contiennent, on comprend immédiatement pourquoi, avec ces plaques ou nodules conjonctifs quelquefois considérables, annexés de distance en distance à l'un des côtés de ces espaces, jamais l'ensemble des coupes ne rappelle l'aspect d'une cirrhose véritable.

A. — Le processus de formation kystique peut être divisé en trois périodes successives, que nous allons décrire.

1re Période.—*Néoformation canaliculaire.*—Le début de la lésion s'annonce, soit au niveau des petits espaces-portes, soit au niveau des grands, par l'apparition de canalicules biliaires de nouvelle formation.

A côté d'un petit espace-porte plus ou moins large, où, à part le canal biliaire principal, on voit à peine un ou deux canalicules biliaires interlobulaires, comme à l'état normal, beaucoup d'autres en présentent un grand nombre de même structure que les précédents, et qui s'anastomosent et s'entrelacent pour former un réseau.

Sur les fins espaces-portes, le tout est représenté par une petite plaque conjonctive pauvre en éléments nucléaires, à bord tranchant nettement sur les trabécules hépatiques environnantes; c'est à peine si les capillaires sanguins intralobulaires les plus voisins sont le siège d'un épaississement conjonctif. Aussitôt hors de la plaque les éléments du lobule, cellules et capillaires, ont leur aspect normal (*fig. 2, pl. IX*).

Cette figure représente la coupe d'un foyer de production canaliculaire sur la terminaison même d'un canalicule interlobulaire, car, ainsi qu'il est facile de le voir, on n'y trouve pas de section de veine-porte proprement dite, ni de canal biliaire à paroi spéciale et à épithélium régulier, ou de branche de l'artère hépatique.

Si, au contraire, l'altération a pour siège le bord d'un espace-porte contenant un véritable canal excréteur, une artériole et une veine-porte, on voit que le canal biliaire principal ne présente que sa lésion catarrhale commune, et que c'est sur un point de son pourtour que sont situés les canalicules biliaires de nouvelle formation.

Cette localisation exclusivement latérale par rapport aux espaces-portes, devient bien plus évidente encore si l'on examine des espaces plus considérables. La figure 1, planche IX, peut servir à cette démonstration. On y voit en effet deux foyers récents (F) de néoformation canaliculaire avec dilatation kystique commençante, tandis que sur un 3e point (K) il existe un kyste ancien dont nous aurons à parler plus tard. Entre ces régions, l'espace-porte primitif est sain, et l'on reconnaît facilement ses limites; les lobules hépatiques qui y confinent sont absolument normaux.

En résumé, production de néo-canalicules biliaires au milieu de nodules de tissu conjonctif, production échelonnée latéralement sur le trajet des canalicules biliaires normaux, tel est le premier degré de la lésion.

La démonstration de la forme nodulaire de ces foyers réside dans ce fait de contrôle facile, qu'un de ces foyers étant donné, il n'existe que sur quelques coupes successives pratiquées sur la même région.

Avant d'aller plus loin, que faut-il penser de ce processus? que sont ces nouveaux canalicules? qu'est-ce que ce tissu conjonctif qui les enveloppe?

Sans discuter longuement l'origine de ces néo-canalicules, nous dirons que nous admettons catégoriquement qu'au point de vue de l'anatomie normale, le foie est une glande en tubes anastomosés et que le canalicule interlobulaire terminal se continue avec la trabécule hépatique, et qu'au point de vue de la pathologie, les canalicules de nouvelle formation ne sont que les vestiges de ces mêmes trabécules hépatiques modifiées.

Pour nous donc, les canalicules de nouvelle formation qui vont par suite d'altérations ultérieures donner naissance à des productions kystiques, résultent de la transformation des trabécules secrétantes hépatiques en canaux revêtus d'épithéliums cubiques qui se continuent sans ligne de démarcation avec les derniers canalicules excréteurs interlobulaires.

Si l'on examine ces canalicules (*fig.* 2, *pl. IX*), on voit qu'ils ne possèdent pas de paroi propre, et que leur épithélium paraît simplement contenu dans une gaine conjonctive, véritable sinus creusé dans le tissu fibreux environnant.

Quant au tissu conjonctif de la plaque lui-même, il ne présente pas d'autres caractères que celui qui constitue les travées ordinaires des cirrhoses. Il est complètement fibrillaire, pauvre en éléments embryonnaires.

Il nous semble assez délicat de répondre catégoriquement à cette question : savoir quel processus a débuté, ou bien la production conjonctive, ou bien l'altération des tubes épithéliaux. Il est bien évident que le tissu conjonctif, qui semble n'être là que comme tissu de remplissage, a pour foyer de production le pourtour des capillaires sanguins intertrabéculaires du lobule, ou si l'on veut la gaine lympha-



tique qui les entoure. Mais le processus irritatif est-il parti des capillaires eux-mêmes? nous sommes peu tenté de l'admettre. Car ce travail de prolifération conjonctive ne dépasse jamais la zone de néoformation canaliculaire, et, de plus, nous savons que nulle part sur son trajet, le système-porte ne présente de production fibreuse comme dans la cirrhose.

Nous pensons plutôt que s'il y a vraiment un point de départ irritatif, il faut le chercher dans la trabécule hépatique elle-même, ou dans la terminaison du canalicule biliaire interlobulaire qui se continue à plein canal avec elle; c'est-à-dire que ces petits foyers de sclérose doivent rentrer dans le groupe des cirrhoses épithéliales, comme les appelle M. Charcot, et même qu'ils en représentent un type des plus nets.

2e PÉRIODE. — *Angiome caverneux biliaire.* — Il faut bien dire que cette période est le plus souvent intimement confondue avec la précédente dans une même plaque fibreuse, et qu'à côté de néo-canalicules anastomosés à calibre très étroit et régulier, on en voit presque toujours d'autres qui sont déjà dilatés pour former un réseau caverneux. Mais le premier degré peut cependant être saisi isolément comme le montre la figure 2, planche IX. La figure 1, planche IX, montre bien cette seconde phase d'évolution à son début. Les deux foyers de néoformation canaliculaire, situés sur les bords de l'espace-porte (F et F'), sont criblés de sinus dont il est facile de comprendre la signification en considérant que sur les bords de ces foyers, on voit le travail de prolifération canaliculaire se continuer et envahir peu à peu le lobule hépatique. Ces lacunes moniliformes, tortueuses, anastomosées sont tapissées d'une seule couche d'épithélium cylindro-cubique ou cubique même très aplati. Le stroma est formé de tissu conjonctif adulte sans particularités spéciales. Les canaux ainsi dilatés contiennent très souvent des blocs mucoïdes colorés en jaune ou en vert foncé, et des quantités de détritus granuleux. Quant aux canalicules non dilatés encore qui se voient sur les bords, ils ne diffèrent en rien de ceux étudiés précédemment (*fig.* 2, *pl. IX*).

Tel est l'aspect de ce degré d'altération quand la lésion a pour siège des foyers latéralement accolés à un grand espace-porte.

La même figure 1, planche IX, montre (en R) un plus petit espace-porte muni d'une veinule, d'une artériole et d'un canalicule biliaire. Cet espace présente le même degré de dilatation kystique des néo-canalicules dans une plaque conjonctive qui a pris naissance au voisinage du canal biliaire. L'une de ces dilatations contient un gros bloc muqueux verdâtre (M).

La figure 3, planche IX, nous montre cette deuxième période d'évolution dans toute sa beauté. C'est la coupe d'un foyer semblable à celui de la figure 2, planche IX; pas de veine-porte, pas d'artère, pas de canal biliaire. C'est évidemment la coupe d'un nodule développé laté-

ralement sur la périphérie d'un espace-porte, ou sur la terminaison même d'un canalicule biliaire interlobulaire.

Sur les coupes un peu épaisses, ce nodule offre absolument l'aspect d'un angiome caverneux. Mais au lieu de vaisseaux sanguins, ce sont des vaisseaux biliaires qui le constituent. C'est un système lacunaire creusé dans un stroma conjonctif adulte. Tous les canaux anastomosés, tortueux, moniliformes, dilatés en ampoules sont tapissés d'une seule couche d'épithélium cubique très bas. Çà et là dans les sinus il y a des blocs jaune-verdâtre. A la périphérie, on voit aussi des canalicules biliaires non dilatés en voie de formation.

Le nom d'*angiome caverneux biliaire* nous paraît donc parfaitement applicable à cet aspect de la lésion. Il est d'ailleurs facile de se rendre compte de cet aspect angiomateux, si l'on considère que les canalicules biliaires de nouvelle formation représentent comme disposition topographique les trabécules hépatiques qu'ils remplacent, et qu'ils forment un réseau très riche en anastomoses.

Ce second degré de l'altération, les angiomes biliaires qui criblent les préparations microscopiques, correspondent, pour les plus gros, à ces petits points blancs miliaires que nous avons signalés dans la description macroscopique du tissu hépatique.

3e PÉRIODE. — *Formation des kystes.* — Cette phase de l'évolution n'a pas été représentée dans nos planches, faute de place, mais il est facile d'en suivre la description.

Qu'on examine l'espace-porte de la figure 1, planche IX, ou le point (S) (même figure), on y voit un canalicule bien plus dilaté que les autres. Sur une foule d'autres préparations, cette prédominance d'un ou de deux sinus angiomateux est encore plus marquée. Que se passe-t-il? Y a-t-il une obstruction d'un canalicule sur deux points de son trajet? Est-ce pour une autre cause qui nous échappe au milieu de ces modifications épithéliales? Le fait est que certaines dilatations s'accroissent démesurément par rapport aux autres d'un même foyer. Tantôt une seule, tantôt deux ou plus, deviennent de véritables kystes, qui s'accroissent pendant que les canalicules voisins s'arrêtent dans leur évolution, puis sont refoulés à la périphérie et s'atrophient.

D'un de ces nodules angiomateux, il ne persiste plus que 2, 3 ou 4 poches d'abord séparées par des cloisons épaisses qui s'amincissent et enfin se rompent. Un kyste unique est constitué. Tout ce qui était tissu conjonctif est refoulé à la périphérie sous forme de capsule extrêmement dense, nettement limitée en dehors, composée de faisceaux fibreux à noyaux déliés. A mesure que les poches se fondent ensemble, les lamelles épithéliales tombent en partie dans la cavité des kystes où on les retrouve. Le revêtement qui persiste à la face interne de la poche, s'aplatit de plus en plus et se réduit à un simple épithélium pavimenteux sur une seule couche.

B. — Tel est le processus général qui préside à la formation des kystes. Cette vue d'ensemble est confirmée dans son exactitude par l'examen

d'une série de coupes microscopiques sur lesquelles on voit toutes les phases intermédiaires de cette évolution kystique. Nous en signalerons quelques-unes.

a. — Les *grands kystes* isolés au milieu du tissu du foie, et uniloculaires, sont tous construits de la façon suivante : Une paroi fibreuse très dense, sans aucun prolongement dans le tissu des lobules environnants; à la face interne, une couche unique d'épithélium pavimenteux. Vu de profil, c'est un simple liséré présentant des saillies correspondant aux noyaux des cellules ; vu de face, c'est une mosaïque plus ou moins élégante (*fig.* 4 *et* 5, *pl. IX*).

Tous les kystes uniloculaires, les plus grands jusqu'à ceux qui n'ont que le volume d'un noyau de cerise, sont ainsi formés.

b. — D'autres kystes plus petits sont multiloculaires; ils ont la même paroi que les précédents, mais l'épithélium de revêtement est moins aplati, ou même parfaitement cubique. Les cloisons sont incomplètes, et dans les loges il y a des détritus granuleux et souvent de grandes lamelles d'épithélium cubique.

c. — D'autres encore se composent de plusieurs cavités incomplètement cloisonnées, et sur certains points de ces cloisons, ou bien à la périphérie, vers leur base d'insertion, on voit de petits foyers épithéliaux à l'état d'angiome seulement.

C. — Nous pensons que la plupart des kystes passent par ces différentes étapes avant d'arriver à l'état parfait. Mais il se pourrait aussi que certains, au lieu de se former par confluence de kystes plus petits, se formassent aux dépens d'un seul canalicule biliaire aussitôt après sa néoformation, ou encore aux dépens de l'extrémité même d'un canalicule biliaire interlobulaire préexistant, car il est impossible de différencier ces deux sortes de canalicules. On trouve en effet çà et là quelques kystes très petits, composés d'une seule loge, accolés à un très petit espace-porte. Il se pourrait que le processus de dilatation kystique marchât très vite sur un canalicule donné, pendant que le travail de néoformation canaliculaire s'arrêterait à ce niveau.

D. — A côté de ces kystes, tous construits sur le même type, et à contenu liquide, on trouve çà et là dans le foie des kystes *pleins* d'apparence bizarre. Nous en avons trouvé 3 ou 4 différents sur nos coupes. Sur le bord d'un petit espace-porte, il y a en plein tissu hépatique normal un kyste, mais un kyste plein. Le contour en est festonné au lieu d'être régulièrement arrondi ; autour du kyste, les lobules hépatiques sont plus tassés, et leur ordination est modifiée. Il semble qu'ils se soient déformés en suivant un mouvement de retrait de la paroi du kyste. Cette paroi est épaisse, très dense, vivement colorée en rose. Mais de la face interne de cette capsule partent des travées conjonctives délicates, parsemées de noyaux, formant un feutrage élégant, qui remplit complètement toute la cavité. Ce contenu a la transparence des tissus fibro-muqueux. Il contient çà et là des capillaires sanguins. Le kyste de cette espèce que nous décrivons ici se compose d'une poche

principale et d'un chapelet de 3 autres poches très petites réunies à la précédente par une sorte de cordon fibreux, résultant de l'accolement des parois du kyste.

A quoi correspondent ces productions? Nos recherches nous conduisent à penser qu'elles ne sont que des kystes guéris, de véritables cadavres de kystes séreux, comme les autres.

Leur forme irrégulière, leur rétraction en un cordon fibreux sur certains points, parlent déjà dans ce sens. Mais nous croyons avoir saisi sur un autre point le processus même de guérison. La figure 1, planche IX, montre sur le bord d'un espace-porte, une portion de kyste ancien (K) dont la cavité est obstruée. Sa paroi est en tout semblable à celle du kyste décrit plus haut. Dans sa cavité, on voit un magma (G) vivement coloré en rouge par le carmin, et les caractères de ce bloc nous portent à croire qu'il est formé de fibrine granuleuse. Cette masse est fragmentée comme un caillot. Entre cette sorte de caillot et la paroi, on voit une couche intermédiaire composée du même tissu fibro-muqueux décrit plus haut. Ce tissu se continue d'un côté, élément à élément, avec la paroi du kyste, et il pénètre de l'autre sous forme de bourgeons dans le magma central. Il semble que le contenu du kyste disparaît graduellement devant l'envahissement de proche en proche de ces bourgeons organisés, émanant de la paroi.

Il paraît donc vraisemblable que certains kystes biliaires, complètement développés, peuvent guérir et se rétracter à l'état de véritables corps étrangers, par suite de la production dans leur cavité d'un tissu fibreux émanant de la paroi. D'après ce que nous avons vu, il pourrait y avoir un rapport de causalité entre cette guérison et l'envahissement du kyste par le sang.

Nous avons représenté précédemment (*pl. II, fig.* 12) un de ces kystes de guérison.

2° — Reins.

Il y a deux choses à considérer dans l'état des reins. D'abord une lésion générale de la glande, lésion qui a tous les caractères d'une cirrhose très avancée, et ensuite une lésion spéciale, consistant dans la présence des kystes au milieu du parenchyme cirrhosé.

1° *De la cirrhose générale.* — On peut étudier ses caractères sur toutes les coupes, qu'elles soient à peu près exclusivement formées de kystes et de cloisons minces, ou qu'elles ne contiennent au contraire que très peu de ces kystes. Sur les premières, on ne retrouve le tissu rénal que par petits îlots disséminés ou par bandes étroites. Sur les secondes, en

revanche, on peut étudier cette cirrhose presque isolée sur des régions assez étendues. Certaines coupes verticales ou transversales montrant toute l'épaisseur du parenchyme cortical, n'offrent que des kystes microscopiques insignifiants et en petit nombre. Il suffit d'un premier coup d'œil pour reconnaitre les altérations de la néphrite avancée, généralisée à tout le rein; il n'y a rien là qui rappelle la cirrhose de voisinage, telle que celle qui se développerait par suite de la présence de kystes.

Toute la substance corticale est transformée en tissu conjonctif adulte. Dans ce stroma très dense, on voit les glomérules de Malpighi parfois presque intacts, mais en général complètement fibreux et atrophiés. Cette atrophie marche par zones correspondant aux travées fibreuses les plus denses. Çà et là, on voit aussi quelques glomérules peu altérés, dont la capsule dilatée laisse un peu de vide entre sa face interne et le bouquet vasculaire, comme cela se rencontre dans les reins altérés par suite de la ligature des uretères.

Les tubes contournés sont presque tous atrophiés absolument et réduits à des lacunes creusées dans la trame fibreuse, et contenant quelques éléments nucléaires.

Cà et là, les tubes contournés persistent par petits groupes qui forment des taches plus claires au milieu de la trame fibreuse. Ces tubes, irréguliers, anguleux, sont tapissés d'un épithélium cubique à peine granuleux, à noyau très évident. Beaucoup sont plus ou moins dilatés; un grand nombre contiennent dans leur lumière des blocs colloïdes.

Dans la substance médullaire, la cirrhose est aussi marquée, et les tubes épithéliaux qui ne sont pas atrophiés, sont réduits à l'état de lacunes creusées dans le stroma fibreux; leurs cavités tortueuses, irrégulières, dilatées par places, sont remplies, çà et là, de lamelles épithéliales repliées, tassées, comme cela se voit dans les néphrites conjonctives. Beaucoup contiennent des blocs colloïdes. Rien n'est plus rare que de trouver des segments de tubes soit corticaux, soit médullaires, qui présentent un épithélium à protoplasma élevé et à caractères glandulaires bien nets. Partout ce sont des épithéliums cubiques plus ou moins bas, à noyau très apparent. Les ar-

térioles de la voûte présentent des lésions d'endartérite qui ne diffèrent pas de celles qu'on trouve en général dans ces sortes de néphrites.

Dans la région des kystes confluents, certaines veines, comprises dans les cloisons, présentent des dimensions énormes.

En somme, il s'agit d'une cirrhose générale et très avancée des reins.

2° *Des kystes.* — A. — La plus grande masse des reins est farcie de kystes *parfaits*, en ce sens que leur cavité est régulièrement arrondie, leur paroi absolument lisse, et leur revêtement épithélial tout à fait pavimenteux. Sur les coupes où ces kystes sont confluents, on ne voit que des cavités plus ou moins vastes, séparées par des cloisons d'épaisseur variable. C'est à peine si l'on trouve quelques petits îlots de parenchyme cirrhosé interposés entre ces kystes, à l'intersection des cloisons. C'est souvent sous la capsule même des reins qu'on retrouve encore des régions très limitées où persistent des groupes de glomérules fibreux ou non, avec des fragments de tubes contournés.

De ces kystes parfaits, les uns sont très vastes, les autres très petits, avec tous les degrés intermédiaires. Beaucoup sont uniloculaires, arrondis, à paroi lisse, tapissée d'une seule couche d'épithélium pavimenteux ou cubique très aplati. Quand le revêtement persiste sur les coupes, il a l'aspect d'un simple liséré à noyaux saillants. Souvent il tombe dans la cavité du kyste ou bien le rasoir en arrache des lambeaux qui, vus de face, représentent une mosaïque où les noyaux sont très nets, tandis que les contours cellulaires le sont fort peu.

Quand des kystes ainsi construits sont isolés au milieu du parenchyme, ils ont une coque fibreuse peu épaisse, à faisceaux conjonctifs condensés, refoulant plus ou moins les tubes du rein environnants.

Mais le plus grand nombre des kystes parfaits sont confluents, et séparés seulement par des cloisons minces. La structure est partout identique. Toutes les cloisons sont formées de tissu très dense représentant les parois propres des

kystes adossés. Si la cloison est plus épaisse, il y a à son centre des vestiges de parenchyme rénal cirrhosé, dans lequel on voit des tubes du rein à toutes les phases d'atrophie, et çà et là des sections de vaisseaux.

Dans ces régions des kystes confluents, un certain nombre de cloisons sont incomplètes et se terminent par une extrémité libre, en forme de moignon flottant dans les cavités. Ce fait indique suffisamment que les dimensions des kystes s'accroissent au moins en partie par fusion des cavités et rupture ou usure des cloisons interposées. Quel que soit le mode de début des kystes, il est donc certain qu'ils tendent sans cesse à se fusionner entre eux.

Voilà pour l'étude des kystes parfaits. Mais cela n'apprend rien sur le développement de ces kystes.

B. — Pour se renseigner à cet égard, il faut étudier les petits kystes, ne dépassant guère la grosseur d'un grain de chènevis.

a. — Parmi ces derniers, les uns sont parfaitement arrondis, à paroi assez dense, lisse, et ne différant pas, comme structure, des plus grands kystes.

b. — D'autres sont franchement multiloculaires. Ils sont construits comme les précédents, mais la cavité est subdivisée par une ou plusieurs cloisons souvent d'une grande délicatesse.

c. — D'autres, arrondis aussi, ou un peu anguleux de forme, ont une paroi lisse dans son ensemble, mais qui présente des vestiges de cloisons très déliées, sur les deux faces desquelles se continue le revêtement épithélial du kyste. Il y a de ces cavités sur la paroi desquelles on peut voir 10, 15..... petits appendices filiformes rompus presque à leur point d'implantation.

d. — Sur d'autres kystes, la paroi n'est pas uniforme, mais plus ou moins anguleuse, elle offre des parties saillantes et rentrantes; la figure 6, planche IX, représente un de ces kystes. Il suffit d'un coup d'œil pour s'assurer que ces enfoncements et ces saillies correspondent à des segments du rein revêtus de leur épithélium très aplati.

e. — Enfin, à un degré encore moins avancé dans l'évolu-

tion kystique, on voit des foyers d'altération tels que celui que représente la figure 8, planche IX. Un certain nombre de segments de tubes se dilatent côte à côte, leur épithélium devient pavimenteux ; d'abord anguleux, leurs contours s'arrondissent, les cloisons qui les séparent se rompent, ou disparaissent par un procédé d'usure spécial, et les tubes communiquent entre eux pour former un kyste unique, d'abord cloisonné, puis enfin uniloculaire. Ces petits foyers d'altération kystique se voient partout à divers degrés, soit immédiatement sous la capsule du rein, soit plus profondément. Tantôt il y a un petit groupe de trois ou quatre segments de tube qui s'altèrent ainsi au milieu de la gangue fibreuse du rein ; tantôt c'est un énorme territoire de tubes circonscrit par la cirrhose, c'est-à-dire toute une granulation de Bright.

L'étude de cette série de kystes nous représente toutes les phases du développement de ces cavités, qu'il est facile de reconstituer.

Les kystes dont sont criblés ces reins sont donc développés aux dépens d'un certain nombre de sections de tubes, par suite d'une évolution particulière de ces dernières qui a pour résultat la fusion des cavités tubulaires en une seule.

c. — Est-ce à dire que tous les kystes de ces reins résultent du même processus ? Certains kystes ne pourraient-ils pas avoir une origine glomérulaire, suivant la théorie de Klein [1] ? La chose est possible, mais pas une seule preuve ne s'en est présentée à notre observation. Et encore, certains kystes ne pourraient-ils pas se développer aux dépens d'un segment très court de tube rénal, et par suite être d'emblée uniloculaires? C'est ainsi qu'on tend à expliquer la pathogénie des petits kystes isolés qu'on voit dans les néphrites conjonctives, ce seraient des kystes par obstruction, par rétention, suite de l'isolement d'un segment de tube.

Il semble, en effet, dans notre observation, que la plupart des kystes de la région des pyramides sont uniloculaires d'emblée, ou que s'ils sont multiloculaires (nous parlons seulement des très petits), ils ont la forme d'un chapelet : ils sont

[1] KLEIN. Zür kenntniss der Nierenkysten. *Arch. de Virchow*, t. 37, 1866.

moniliformes, et de leurs parois s'élèvent des cloisons verticales incomplètes. En un mot, ces kystes sont d'abord allongés, à grand axe vertical, à parois presque parallèles. Ce n'est que plus tard qu'ils s'arrondissent.

Nous allons voir maintenant que, malgré cette apparence de forme primordiale différente, les kystes des pyramides sont identiques, comme pathogénie, à ceux qui, dans la substance corticale, sont les plus multiloculaires à leur début.

En effet, qu'est-ce qu'une granulation de Bright, soit superficielle, soit profonde? Dans une cirrhose systématique d'origine épithéliale, la granulation de Bright représente le domaine des systèmes primitifs urinifères, qui ne paraissent pas altérés, ou du moins le sont très peu, relativement aux systèmes primitifs environnants qui sont complètement atrophiés par la cirrhose. Un système urinifère primitif se compose d'un glomérule et du tube qui en part pour se jeter après un long trajet dans un tube collecteur de la pyramide. Le domaine de ce tube tient peu de place à sa terminaison, c'est un tube droit; mais il occupe une place énorme dans la substance corticale, où il est contourné. Certaines granulations de Bright contiennent probablement plusieurs de ces systèmes relativement sains; mais un seul tube contourné environné par la cirrhose, peut constituer une petite granulation de Bright. Sur la coupe passant au travers d'une telle granulation, on verra des quantités de tubes, mais qui, en réalité, appartiennent à un seul système. Qu'une semblable granulation subisse la dégénérescence kystique par le processus décrit plus haut, le kyste final uniloculaire résultera donc de l'altération d'un seul tube rénal. Le groupement seul des circonvolutions de ce tube aura donné au foyer d'évolution kystique l'aspect multiloculaire.

Dans la pyramide, la terminaison de ce tube est rectiligne ou à peine ondulée; si dans ces conditions un segment devient kystique, il paraîtra franchement uniloculaire d'emblée, si le segment est rectiligne; il paraîtra complètement cloisonné, si le segment était ondulé; de là, les apparences de chapelets sur certains kystes commençant dans les pyramides.

Si nous supposons une granulation de Bright, composée

de deux systèmes glomérulaires, au lieu d'un seul, et que les deux systèmes subissent en même temps la dégénérescence kystique, on pourra vraiment dire alors que le kyste résulte de la fusion de deux tubes entre eux. On conçoit très bien aussi que dans une granulation composée, un seul système devienne kystique et, par son développement, atrophie l'autre. Tout cela revient à dire qu'entre les kystes d'abord multiloculaires de la substance corticale, et certains kystes uniloculaires de la pyramide, il n'y a qu'une différence *apparente*, tenant à ce que dans un cas le tube est replié, tandis que dans l'autre il est droit.

Tel est donc le mode général de développement des kystes dans le cas qui nous occupe. Et la description qui précède peut suggérer aussitôt l'idée qu'il s'agit là d'altérations secondaires à des phénomènes de rétention dans certains systèmes urinifères. Rétention, soit. Mais il y a certainement autre chose, car ces obstructions sont fréquentes dans les reins cirrhosés, et la dégénérescence kystique totale est rare.

Un point intéressant de l'histoire de ces reins kystiques, et sur lequel nous devons insister, est la fréquence dans ces organes, sous la capsule, des petites tumeurs épithéliales décrites sous le nom d'*adénomes du rein*, et que nous avons étudiées dans un autre travail [1]. Non seulement dans le cas qui nous occupe, mais encore dans un autre cas de reins kystiques que nous avons étudié, nous avons trouvé de ces petites tumeurs ; de même, dans notre observation de dégénérescence kystique partielle du rein, la surface des organes était parsemée de ces petits adénomes. Ce sont des petits nodules d'épithélium à type cubique, formés de loges accolées, en général gorgées de papilles.

Il y a comme une sorte de parenté entre cette évolution adénomateuse (?) et l'évolution des kystes. Outre leur présence simultanée sur un même organe atteint de cirrhose, les faits suivants en sont la preuve :

On voit des kystes microscopiques, à contour arrondi,

[1] Ch. Sabourin. Étude sur quelques variétés de tumeurs du rein dans la cirrhose rénale. *Arch. de phys.*, 1882.

tapissés d'épithélium cubique très bas, qui présentent sur divers points de leur paroi des soulèvements papillaires en tout semblables aux papilles des petits adénomes. La figure 7, planche IX, montre un point de la paroi d'un kyste de cette nature.

Mieux encore. La figure 9 planche IX représente un foyer de dégénérescence épithéliale (adénome) situé sous la capsule du rein; tous les segments de tubes qui le constituent sont tapissés d'épithélium cubique et remplis de papilles. Mais, faisant partie du même foyer, on voit un groupe de segments de tubes, transformés en alvéoles d'aspect bien différent. Ils sont anguleux, et tapissés d'épithélium pavimenteux. Ainsi, côte à côte, sans aucune ligne de démarcation, sans enkystement intermédiaire, on a des segments de tubes à revêtement devenu cubique, dont les uns végètent sous forme de tumeur épithéliale, les autres sous forme de kyste. S'agit-il de deux segments d'un même tube isolés par un mode d'obstruction quelconque, et végétant chacun à sa façon? S'agit-il de deux segments appartenant à des systèmes tubulaires différents? Le peu de dimensions du nodule, et une sorte d'enkystement commun nous font plutôt pencher pour la première opinion.

Cette parenté de l'évolution kystique avec l'évolution épitheliomateuse, très intéressante en elle-même, nous semble plaider en faveur de la théorie émise par nous dans une note précédente sur la dégénérescence kystique partielle du rein. Nous pensons en effet que pour expliquer ces transformations variées des épithéliums tubulaires du rein, il faut autre chose que la notion des phénomènes de rétention. Car ces phénomènes de rétention existent partout dans les reins cirrhotiques, et cependant les *adénomes* et les *reins kystiques* sont rares. Nous pensons qu'il faut se reporter à des notions plus générales sur l'évolution des épithéliums atteints par le processus cirrhotique des reins, et que, dépendant ou non des phénomènes d'obstruction tubulaire, ces dégénérescences résultent d'anomalies dans l'évolution nutritive des épithéliums glandulaires, sous l'influence du processus inflammatoire général de l'organe. Nous renvoyons aux mémoires

précédents pour l'exposé plus complet de notre manière de voir.

CONCLUSIONS

Nous croyons pouvoir dire que, pour *l'observation précédente* de dégénérescence kystique des reins et du foie :

1° POUR LES REINS

A. — La dégénérescence kystique se produit dans le cours d'une maladie de Bright dont elle est comme un accident, parmi les autres altérations que subit le parenchyme rénal du fait de la cirrhose.

B. — En thèse générale, les kystes ont pour origine une évolution spéciale des tubes urinifères dont l'épithélium est redevenu à l'état indifférent.

C. — Cette évolution épithéliale se produit par petits foyers dans lesquels les segments de tubes atteints se transforment en alvéoles à caractères spéciaux, alvéoles qui se fusionnent entre eux pour former des cavités kystiques plus ou moins simples.

D. — La tendance à la fusion des cavités se poursuit au delà de cette première phase de l'évolution kystique, et des kystes ainsi formés s'ouvrent ultérieurement les uns dans les autres, quand ils se trouvent accolés.

E. — Ce processus épithélial se passant dans les tubes du rein transformés par la cirrhose, processus qui aboutit à la formation de kystes, a les liens de parenté les plus étroits avec un autre processus épithélial se produisant aussi comme accident de la cirrhose rénale, mais qui aboutit à des néoformations méritant le nom de tumeurs épithéliales (adénomes ou épithéliomes métatypiques du rein).

2° POUR LE FOIE

A. — Les kystes se développent aux dépens de la glande biliaire.

Le processus comprend trois phases successives, pour la grande majorité des kystes au moins, sinon pour tous.

1° Il y a une néoformation d'un réseau de canalicules biliaires, aux dépens des trabécules sécrétantes de la bile, réseau plongé dans une trame conjonctive. Ce processus fibro-épithélial dans lequel la trame conjonctive a pour limites les limites mêmes de la production des canalicules nouveaux, se produit sous forme de nodules qui s'échelonnent sur le trajet des voies biliaires, de sorte que, dans son ensemble, la lésion du foie n'a aucun des caractères topographiques de la cirrhose.

2° Dans les *nodules fibro-épithéliaux* ainsi formés, les canalicules subissent une transformation alvéolaire qui donne aux coupes de ces nodules l'aspect des angiomes caverneux.

3° Dans ces *angiomes caverneux biliaires*, certains sinus se développent aux dépens des autres, et les grands kystes résultent de la confluence des petits kystes isolés. La paroi des grands kystes est formée par la plus grande partie du tissu conjonctif qui constituait le stroma du nodule fibro-épithélial, et ensuite de l'angiome biliaire.

B. — Certains kystes arrivés à l'état parfait peuvent subir une série d'altérations qui ont pour résultat la guérison de la tumeur.

3°

Si l'on compare l'évolution pathologique décrite dans l'observation précédente, à l'évolution décrite dans un précédent chapitre, on voit que :

1° A côté de cette remarquable lésion du rein qui mérite le nom de *reins kystiques* de l'adulte, on peut observer, dans certains cas de maladie de Bright, des foyers de dégénérescence partielle du rein, dont l'évolution est la même que celle qui préside à la formation de ces *reins kystiques*.

2° A côté de la lésion appelée *kystes séreux du foie*, ou *dégénérescence kystique du foie*, lésion qui accompagne assez souvent les *reins kystiques* de l'adulte, on peut obser-

ver, dans certaines cirrhoses hépatiques, des kystes dont la nature, l'origine et l'évolution sont les mêmes que dans ce *foie kystique* accompagnant la maladie des reins.

Nous aurons l'occasion d'insister plus longuement sur le rapport de toutes ces lésions entre elles, dans un travail ultérieur.

EXPLICATION DE LA PLANCHE IX.

1° *Foie.*

Fig. 1. Coupe d'un grand espace porte présentant sur ses bords des foyers de néoformation canaliculaire.

H.H. Veines centrales des lobules du parenchyme hépatique environnant ; *P.P.* petits espaces portes interlobulaires.

V.V. Veines portes du grand espace.

A. Artère hépatique.

B. Canalicule biliaire dépourvu de son épithélium.

B. Canalicule encore muni d'épithélium cylindrique.

F.F'. Deux foyers de production canaliculaire. On y voit la coupe d'une foule de néo-canalicules biliaires à diverses périodes de la dilatation.

K. Une partie d'un kyste ancien en voie de guérison.

G. Magma d'apparence fibrineuse contenu dans la cavité de ce kyste.

R. Espace porte plus petit, présentant des canalicules biliaires en voie de formation kystique.

M. Une de ces dilatations kystiques contenant un bloc de mucus.

Fig. 2. Néoformation des canalicules biliaires dans un très petit espace.

C. Tissu conjonctif.

B. Canalicules biliaires.

T. Trabécules hépatiques environnantes.

V. Lacune vasculaire.

Fig. 3. Montrant la période d'angiome caverneux dans une nodule de néoformation canaliculaire.

Fig. 4. Structure de la paroi d'un grand kyste.

P. Paroi du kyste.

F. Trabécules hépatiques.

R. Revêtement épithélial vu de profil.

Fig. 5. Ce même revêtement épithélial vu de face sur un lambeau détaché de la paroi du kyste.



2° *Reins.*

Fig. 6. Kyste du rein en voie de développement, à paroi irrégulière, couverte de débris de cloisons.

K, K′, K″, K‴. Kystes accolés.

G. *G*. Glomérules fibreux du voisinage.

R. Anfractuosités de la paroi correspondant aux segments de tubes englobés dans le kyste et encore revêtus d'épithélium presque pavimenteux.

T. T. Tubes du voisinage à épithélium très aplati et flottant en membrane plissée.

L. Lambeau d'épithélium pavimenteux flottant dans le kyste.

Fig. 7. Portion de la paroi d'un kyste munie de soulèvements épithéliaux papilliformes.

Fig. 8. Petit foyer d'évolution kystique tout à fait à son début.

R.*R*.. Tubes du rein à épithélium cubique.

G. Glomérules.

K. *S*. Alvéoles du kyste, revêtus d'épithélium cubique très bas ou pavimenteux.

E. Lambeau d'épithélium flottant dans le contenu granuleux du kyste.

Fig. 9 Association, dans un même foyer, de la formation adénomateuse et de la formation kystique.

C. Capsule du rein.

A. Cavités adénomateuses avec leurs papilles.

K Alvéoles kystiques à épithélium plat.

VI

ÉTUDES SUR LES CHANGEMENTS SUBIS PAR LE SYSTÈME NERVEUX DANS LA LÈPRE,

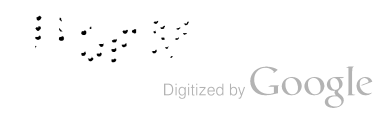
Par les Drs **Georges HOGGAN** et **Frances-Elizabeth HOGGAN**
(de Londres).

(Planches 4, 5 et 6. — Suite et fin.)

LES FIBRES DE REMAK.

Les changements qui ont lieu dans les fibres de Remak, ou fibres sans myéline, sont plus faciles à suivre, puisque ces fibres ne possèdent pas de cylindre-axe pour compliquer notre recherche. Selon ce que nous avons trouvé, les changements dégénératifs sont identiques à ceux qui surviennent à la suite des lésions expérimentales. Quant aux changements régénératifs qui peuvent s'y mêler, nous n'en savons absolument rien, à cause des difficultés présentées à l'observateur par ces éléments minutieux et peu différenciés. Formés, comme paraissent être ces nerfs, de fibres protoplasmiques plexiformes, parsemées de noyaux en forme de bâtonnet, leurs transformations dégénératives peuvent être facilement tracées, et on pourrait presque les suivre sur nos dessins, même sans description spéciale.

Nous observons d'abord, au début de la dégénération, que les noyaux en bâtonnet s'hypertrophient plus ou moins, et qu'il apparaît des granules qui semblent nager dans un liquide au centre de la fibre protoplasmique (*fig.* 22, *c.*). Ces granules, de même que ceux qui se forment au dedans



du protoplasma des fibres à myéline, ont une tendance bien marquée à se grouper en boules granuleuses, et ces boules se placent surtout près des noyaux (*fig.* 21). On dirait que la bande centrale de matière granuleuse, grâce à une puissance contractile, fût à même de se constituer en une ou en plusieurs boules, lesquelles, se groupant autour du noyau, laissent le reste de la fibre vide, laquelle se contracte alors latéralement ou se ratatine comme en *g* (*fig.* 21).

Lorsque ces boules granuleuses ont des dimensions considérables, elles semblent comprimer le noyau à son extrémité. Voyez à ce propos *c* et *g* (*fig.* 21) qui présentent un noyau comprimé par une seule boule en *g* et par deux boules en *c*, de sorte qu'il est forcé de prendre une forme ovalaire ou sphérique. Lorsque les boules granuleuses sont petites, comme sur la figure 21, *a*, *b* et *e*, nous n'avons point, quelque nombreuses qu'elles soient, la même distorsion du noyau, bien qne nous ayons le droit de nous attendre à y trouver plus tard la même modification de forme.

Dans des périodes plus avancées, une prolifération du noyau a lieu, comme on pourrait facilement le supposer.

Quelquefois la substance centrale granuleuse, en se contractant pour se constituer en boules, se tient éloignée du noyau et présente un aspect semblable à ce que nous avons dessiné en *d* (*fig.* 21). Ce sont là évidemment les corps décrits par Sigmund Mayer, qu'il envisage comme des cellules bipolaires en train de se former sur des fibres de Remak en voie de se dégénérer. Ranvier confirme leur existence, mais il ajoute que, n'ayant pu y découvrir de noyau, il ne pouvait admettre que ce fussent des cellules nerveuses bipolaires véritables, bien qu'à cette exception près, les apparences fussent identiques.

En regardant les dessins que nous avons choisis pour montrer de tels corps avec et sans noyaux (*c* et *h*), on comprendra aisément qu'il n'y a dans leur formation rien de particulier. Ce ne sont, dans l'un et l'autre cas, que des boules granuleuses constituées par une agrégation de substance granuleuse à certains points à l'intérieur de la fibre protoplasmique qui les enveloppe et qui leur prête l'aspect de cellules bi-

polaires. Ces corps sont plus fréquents dans les fibres les plus déliées, dans lesquelles la couche mince de protoplasma qui les entoure n'est point assez forte pour empêcher la formation d'une masse aussi considérable, qui est suivie de la diminution des autres parties de la fibre, ce qui amène cette monstruosité apparente.

A mesure que la dégénération fait des progrès, la cavité ou la cellule ainsi formée grossit, tandis que ses prolongations fibreuses diminuent et disparaissent, de sorte qu'à une certaine période, il est impossible de distinguer les cellules granuleuses vacuolées ainsi formées, de tout autre corps semblable né d'autres cellules que l'on inclut généralement dans le terme générique de cellules lépreuses, et dont on trouvera des exemples si nombreux dans nos coupes de fascicules de nerfs dégénérés (*fig.* 16, 17 et 21).

Bien qu'il soit facile de suivre les transformations que nous venons de décrire sur des préparations dissociées, il est presque impossible de le faire sur des coupes transversales, comme on peut les suivre dans les nerfs à myéline. D'autres éléments offrent des apparences semblables, et ce que l'on pourrait prendre pour un nerf sans myéline dégénéré, n'est peut-être autre chose qu'une coupe à travers une fibre gélatineuse de formation récente ou à travers un nerf à myéline dégénéré, d'où la myéline a disparu par résorption.

Il semble que les fibres sans myéline ne se dégénèrent que longtemps après que ce processus a été initié dans les nerfs à myéline inclus dans le même fascicule. On voit figure 14 la première période de la dégénération dans un funicule. Plusieurs nerfs à myéline subissent déjà le processus morbifique, mais quoiqu'on observe dans le funicule des nerfs nombreux sans myéline, ainsi que leurs noyaux, aucun d'entre eux ne paraît changé ni de condition ni de forme.

NÉVRILÈME, ETC.

Les éléments non nerveux que l'on trouve au dedans d'un fascicule nerveux dégénéré qui nous regardent spécialement sont :

1° Les cellules fixes de nature endothéliale qui constituent la gaine de Henle (Ranvier) (*hn*, *fig.* 10);

2° Le tissu-intra et périfuniculaire;

3° Les cellules migratrices.

Des cellules de la première catégorie, nous n'avons que peu de chose à dire. Elles semblent résister pendant fort longtemps aux influences qui ont détruit les nerfs, et on peut même les trouver intactes après que tous les nerfs ont été détruits (*fig.* 17 et 18). Elles succombent cependant en fin de compte. Les noyaux se gonflent, et de la matière granuleuse se forme dans le protoplasma; celui-ci augmente jusqu'à ce qu'il devienne impossible de les différencier d'avec les cellules lépreuses ordinaires : Voyez *d* (*fig.* 6), qui étaient probablement, d'après leur position, des cellules appartenant à la gaine de Henle, mais qui ne sont plus reconnaissables.

On pourrait en dire autant des cellules qui forment les lamelles du tissu périfuniculaire. Plusieurs des cellules vues sur la figure 17 sont évidemment sur la voie de succomber sous la pression exercée sur elles par les amas de cellules lépreuses à leur extérieur, et leurs noyaux sont gonflés d'un côté jusqu'au double des dimensions des noyaux du côté opposé; il est néanmoins probable que plusieurs des cellules lépreuses en *d* sont réellement dérivées des cellules migratrices dont le développement pathologique mène à une dégénération semblable des cellules du tissu périfuniculaire.

Ces cellules lépreuses, formées de cellules migratrices, sont probablement l'élément le plus important dans les troncs nerveux, comme ailleurs, dans la causation de la dégénération des tissus fixes et des organes. Elles méritent donc une considération toute particulière dans leur connexion avec la dégénération des nerfs.

Nous les envisageons comme des cellules migratrices, en partie à cause de la position qu'elles occupent et que nous avons expliquée ailleurs, en partie parce que nous les avons suivies dans leurs phases de dégénération diverses, et puisque nous ne trouvons nulle part une histoire détaillée de leur vie, nous allons maintenant essayer d'en donner une.

Afin de les bien comprendre, l'on doit examiner ces

cellules chez différents malades dans les différentes périodes de la maladie, et l'on doit surtout étudier leur manière de se comporter envers un aussi grand nombre que possible des réactifs histologiques. L'on doit aussi offrir des dessins de leurs conditions différentes sous les mêmes objectifs.

Les figures 24 et 26 contiennent un choix fait entre nos dessins des cellules en question, et l'on y trouvera de ces cellules provenant de chacun de nos trois cas, et traitées respectivement par l'argent, l'acide osmique et les réactifs colorants.

Lorsqu'elles commencent à former une tumeur dans la période initiale de la maladie, il est impossible de distinguer ces cellules des cellules migratrices ordinaires. Voyez A, (*fig.*24) provenant de notre malade qui présentait le type initial de la maladie. Ces cellules faisaient partie d'un groupe qui commençait à former une tumeur au sein d'un tractus adipeux de l'hypoderme semblable à celle vue en *d* (*fig.* 23). Ces cellules furent fixées mais non noircies par l'acide osmique avant qu'elles ne fussent dissociées et colorées par le picro-carmin.

Le premier changement qui a lieu dans ces cellules consiste en la formation de granules minutieux au dedans du protoplasma. Ces granules grossissent et deviennent plus nombreux au fur et à mesure que la cellule lépreuse se développe jusqu'à ce qu'ils apparaissent comme des globules composés d'un pigment jaunâtre de nature graisseuse. Nous avons cette condition en B (*fig.* 24), de meme provenance qu'A, seulement les cellules sont plus âgées et plus avancées dans la dégénération lépreuse, ayant été prises au centre d'une des tumeurs plus âgées semblables à *k* (*fig.* 23).

Les cellules B sont évidemment de la même nature mais moins avancées que celles montrées en C, provenant de notre deuxième cas, ou en E, provenant de notre premier cas de lèpre. Or, si nous soumettons des groupes de ces cellules dans le tissu gélatineux de la peau à l'action d'une solution d'argent, elles offrent le même aspect qu'en D, provenant du même cas et du même endroit que C; ce sont, en effet, des cellules semblables. Nous faisons d'abord observer que dans cette con-

dition elles ne sont plus étoilées, bien qu'elles empruntent des formes irrégulières, par suite de la compression mutuelle qu'elles exercent l'une sur l'autre. Les globules à leur intérieur deviennent aussi très distincts et, dans les cas les plus avancés, ils grossissent et ont des dimensions plus uniformes que ceux montrés en B. En outre, dans les préparations argentées qui montrent des cellules migratrices étoilées en grand nombre près des vaisseaux sanguins, on peut trouver chaque phase de transition entre les cellules migratrices étoilées d'un blanc brillant, et les énormes cellules lépreuses jaunes en forme de mûres (D, *fig.* 24). Si la coloration donnée à A, B et E montre que les globules à leur intérieur sont de la nature d'un pigment jaune, une solution d'argent montre, de l'autre côté, qu'ils sont de nature graisseuse.

Mais c'est surtout lorsqu'on les traite par un excès d'acide osmique, que l'on observe les particularités spéciales de ces cellules lépreuses. Par l'injection interstitielle de ce réactif (*fig.* 23) ou par l''injection intravasculaire (*fig.* 20), on peut noircir fortement la myéline des nerfs et les cellules adipeuses sans noircir les cellules lépreuses. Si cependant on soumet celles-ci au contact prolongé du réactif, soit au dedans d'un fascicule de nerfs, soit dans la peau, elles deviennent noires avant que le protoplasma ou le tissu gélatineux de l'endroit ne soit affecté. Voyez figure 26, A, B et C, où les portions A et B montrent respectivement une condition moins et plus avancée de ces cellules, comme on les trouve sur les lamelles dissociées du tissu intrafuniculaire ou du névrilème.

Indépendamment de ce qui précède, nous avons trouvé d'autres particularités qui méritent d'être notées. Co-existant avec les granules pigmentés, mais plus fréquents dans une condition avancée de ces derniers, on rencontre des globules composés d'une substance qui s'approche davantage de la condition de la graisse ordinaire que ne l'approche la substance dont se composent les granules pigmentés. On en voit des exemples en *a*, d'E (*fig.* 24), mais on le voit encore mieux dans la masse F, provenant de notre cas extrême, qui donne une idée assez juste de l'aspect de ces cellules dans un ancien nodule lépreux.

Quelquefois, à cause de leur position, ces cellules, en grandissant, deviennent fusiformes, c'est-à-dire qu'elles s'allongent toutes dans le même sens, de sorte que, lorsque la substance intercellulaire est ferme et que les cellules sont très grandes, comme en C (*fig.* 26), il est possible de faire des coupes transversales dans lesquelles le rasoir enlève les deux extrémites, nous laissant ainsi voir à travers l'intérieur des cellules. On trouve alors que, tandis que le centre de la cellule est rempli d'une substance claire, la substance graisseuse ou le pigment paraît être déposé sur la surface interne de la paroi limitante, sous forme de boules ou de globules qui déforment ou cachent souvent le noyau ou les noyaux, car ces cellules possèdent souvent plus d'un noyau.

En résumé, les cellules lépreuses sont, pour la plupart, des cellules migratrices, lesquelles s'étant agrégées dans des endroits spéciaux, grandissent énormément et développent à l'intérieur de leur protoplasma du pigment ou des globules graisseux, ainsi qu'un liquide quasi-vacuolaire. Ce liquide constitue ou remplit le centre de la vacuole, et les globules se déposent comme s'ils s'étaient cristallisés à la périphérie ou sur la paroi de la vacuole.

De ce que nous avons dit du développement de ces cellules lépreuses, et de l'effet désastreux de leur action en causant la compression, la dégénération et la destruction des fibres nerveuses, on peut concevoir quel peut être leur effet lorsque, par l'accumulation et le développement, elles forment des tumeurs autour, entre, et dans les funicules d'un fascicule nerveux. La figure 20 donne une idée juste d'une période bien avancée, et elle montre une tumeur en voie de formation, au dedans du funicule, par la déposition de cellules migratrices devenues cellules lépreuses autour d'un vaisseau sanguin. Il est évident qu'à mesure que cette tumeur se développe, elle exerce, à cause de sa position, une telle compression sur les fibres nerveuses voisines que celles-ci devront être nécessairement détruites au bout du compte. Jusqu'à présent, toutes ces fibres sont restées parfaitement saines, mais elles auraient dégénéré sous peu. Des tumeurs beaucoup plus grosses et occupant la même position existaient dans

plusieurs de nos préparations, mais nous avons choisi celle-ci comme pièce illustrative, à cause de la leçon fournie par la présence du vaisseau sanguin au dedans de la tumeur qui se développe. La figure 19, à laquelle nous avons plus d'une fois fait allusion, est un fort bon exemple, sous un faible grossissement, d'une condition avancée de la déposition de cellules lépreuses autour et entre les divers funicules au dedans d'un fascicule nerveux. Le résultat des progrès faits par cette déposition de cellules en causant la destruction des nerfs y compris, est vu sur la figure 17, qui représente un des funicules les plus minces de la figure 19, où il ne subsiste plus que deux nerfs. Sur la figure 19, le dépôt de cellules lépreuses occupe la moitié de la superficie d'une coupe transversale du fascicule. Elles y formaient par le fait de la compression une tumeur dure et tenace, qui résistait à tous nos efforts pour la dissocier.

Nous avons déjà noté que les preuves abondent de la compression et de la destruction des nerfs à cet endroit. Nous pouvons également noter, à propos de ce qui précède, que les nombreux vaisseaux sanguins à l'intérieur des fascicules et des funicules n'avaient point subi d'altération, d'après ce que nous avons pu voir, par suite de la présence de la tumeur qui s'était développée autour d'eux, et que, même aux dernières périodes de la dégénération, ils paraissaient non seulement libres de toute compression, mais même dilatés.

Une autre particularité à noter, à propos de la compression, c'est que sur la figure 19 les funicules les plus minces sont les premiers à succomber à la compression, ce qui est prouvé par la destruction plus complète de leurs fibres nerveuses que de celles des funicules plus gros.

TERMINAISON DES NERFS.

Les changements dégénératifs qui ont lieu dans les terminaisons des nerfs, sont probablement les moins importants de tous, contrairement à ce que croient plusieurs cliniciens anglais observateurs de la maladie.

Il doit être déjà clair pour nos lecteurs que nous considérons que la lésion primitive a lieu à certains points sur le cours des fascicules nerveux, par suite de l'agrégation de masses compactes ou de tumeurs formées de cellules lépreuses, lesquelles, en comprimant les fascicules, amènent à leurs terminaisons une condition irritative ou hyperesthésique suivie de destruction totale et d'anesthésie. La compression est naturellement plus sensible d'abord dans les funicules les plus minces, et au-dessous du point de la lésion la dégénération est plus marquée.

Les transformations dégénératives ainsi initiées à de certains points sur le cours des nerfs, on pourrait bien s'attendre à les voir se continuer le long des fibres nerveuses individuelles jusque dans ou jusque sur leurs organes ou leurs dispositions terminaux. La fonction étant abolie par la destruction de l'élément nerveux, c'est-à-dire la fibre nerveuse, les organes ne possèdent plus d'intérêt comme partie du système nerveux, tandis que les portions qui ne peuvent pas être incluses dans ce système paraissent rester fort longtemps sans altération, bien qu'elles succombent enfin aux changements qui caractérisent les tissus épithélioïdes et fibreux, changements que nous allons essayer de suivre. Dans ce but, nous considérerons séparément les différentes espèces de terminaisons nerveuses que l'on trouve dans la peau, en commençant par celles qui sont les plus grandes et les plus faciles à tracer c'est-à-dire les corpuscules de Pacini.

Ces organes terminaux bien connus se composent de couches ou de lamelles formées de cellules endothélioïdes. Ces lamelles sont continues et homologues avec le tissu périfuniculaire, et dans leurs transformations dégénératives elles semblent leur être identiques.

Nous avons traité les nerfs de notre cas n° 2 par l'injection intravasculaire d'acide osmique, qui les montrait intactes sur tous les corpuscules de Pacini. Parmi un très grand nombre de préparations, pas une ne décelait aucun changement dans les nerfs, et la seule particularité à y noter, c'est que les nœuds de vaisseaux sanguins qui pénètrent les lamelles concentriques et s'y ramifient plus ou moins, se montrent parse-

més de cellules lépreuses, lesquelles, ici comme ailleurs dans la peau, se trouvaient ainsi à proximité des vaisseaux. La présence de ces cellules paraît cependant n'avoir produit aucun effet pathologique sur le tissu normal de l'organe, non plus que sur le nerf qu'il renferme.

Dans notre cas n° 1, nous n'avons pu distinguer dans des préparations nombreuses, traitées également par l'acide osmique, un seul nerf, ni même un reste quelconque de nerf; mais quoique bien des années se fussent écoulées depuis la destruction des nerfs qui leur appartenaient, la structure normale et les tissus des corpuscules de Pacini s'étaient le plus souvent conservés intacts. L'infiltration de ces corpuscules, au dehors de leurs capillaires intrinsèques, par des cellules lépreuses était en général beaucoup plus considérable que dans le cas n° 2, et bien que leur accumulation entre les lamelles déformassent celles-ci et les écartassent l'une de l'autre, néanmoins les cellules qui composaient les lamelles étaient restées normales.

A proximité des extrémités des doigts, nous avons pourtant trouvé une dégénération des tissus composant ces organes. Les cellules des lamelles se vacuolaient précisément de la même manière et avec les mêmes résultats que ceux que nous avons déjà décrits pour les lamelles du tissu périfuniculaire (*fig.* 17). La période initiale de cette vacuolation se voit sur la figure 27, qui a été dessinée d'après une préparation traitée mais non noircie par l'acide osmique, et colorée ensuite par notre méthode du carmin et du pyrogallate de fer. Les cellules vacuolées ont l'air de former dans chacune d'entre elles plusieurs vacuoles. Dans un exemple plus avancé, figure 28, ces cellules ont atteint des proportions énormes, et elles écartent l'une de l'autre les quelques lamelles restées normales. En bas de l'échelle, il ne reste plus, à l'endroit où existait autrefois un corpuscule de Pacini, qu'un amas de cellules lépreuses.

L'on ne doit pas perdre de vue que ces organes n'existent guère qu'à la surface palmaire des doigts. Or, dans notre cas n° 1, l'abolition de la sensibilité avait d'abord eu lieu aux doigts et elle y fut précédée d'un picotement et d'un fourmillement.

Dans notre cas n° 2, il n'y avait jamais eu ni picotement, ni fourmillement. Constatée par l'observation clinique, la sensibilité des surfaces palmaires des doigts était restée intacte jusqu'à l'époque du décès. Or, l'examen microscopique après la mort démontre que les nerfs des corpuscules de Pacini, ainsi que les corpuscules eux-mêmes, étaient partout intacts, bien que, selon la clinique et selon l'histologie, les nerfs dorsaux de la main et des doigts fussent détruits.

En résumé, les fibres nerveuses appartenant aux corpuscules de Pacini, si elles sont détruites en premier lieu, laissent normales pendant de longues années les autres parties de l'organe, lesquelles ne subissent de transformations dégénératives qu'à la suite de transformations semblables dans toutes les cellules épidermiques et dans celles des glandes sudoripares du voisinage, c'est-à-dire aux bouts extrêmes des doigts. Ces transformations dépendent, à ce qu'il paraît, du peu de vitalité de ces parties dans la maladie en question.

La seconde espèce d'organes terminaux périphériques que nous avons à considérer sont les corpuscules du tact, dits de Meissner, lesquels méritent une considération toute spéciale, vu que l'une des autorités cliniques principales de la Grande-Bretagne sur la lèpre croit que les premiers changements menant à l'anesthésie s'opèrent précisément dans ces organes. Il est inutile de dire que nous ne partageons point cette opinion, et quand même nous admettrions que de tels changements s'y initiassent, cette admission ne porterait que sur certaines parties limitées de la surface du corps, telles que les surfaces palmaires des doigts et des orteils, les lèvres, la langue, les paupières et d'autres organes pour ainsi dire tactiles [1]. Ceux qui prêtent aux corpuscules du tact une importance spéciale semblent oublier qu'on ne les trouve que sur une fraction minime de la surface générale de la peau, et qu'il n'y en a point dans la peau du tronc et des extrémités, là précisément où les plaques anesthésiques se rencontrent avec

[1] Pour nous, le corpuscule du tact sur les faces palmaires des doigts et des orteils n'est que l'appareil nerveux d'un poil avorté, dont les terminaisons tactiles en fourchette se transforment en corpuscules de Pacini, ce qui explique, du reste, sa disparition totale, qui suit de près la destruction de ses fibres nerveuses dans cette maladie.



le plus de fréquence. A propos de cette opinion, nous constatons que, dans notre cas n° 2, les corpuscules du tact, là où ils existent normalement, c'est-à-dire à la surface palmaire des doigts, étaient partout absolument intacts, ainsi que les nerfs qui passaient vers eux et qui s'y ramifiaient, tandis que le dos de la main où il n'existe point de ces corpuscules était anesthésique, et les nerfs en étaient, comme nous pouvons le démontrer, complètement détruits.

Ayant injecté l'annulaire d'acide osmique d'une manière satisfaisante, nous en fîmes des coupes de la peau tout entière, et nous les avons examinées avec soin en y cherchant les corpuscules du tact. Ils y étaient nombreux, mais nous n'y avons pu trouver un seul exemple d'une transformation dégénérative même commençante, soit dans les cellules épithélioïdes composant l'organe, soit dans le nerf qui s'y rend. Il n'y avait point de segments interannulaires inégaux à proximité des corpuscules, où les fibres nerveuses traversent seules ou à deux le tissu dermique ou lépreux. Dans quelques préparations, nous pouvions même suivre le nerf sur une distance de trois ou quatre segments. Le nerf était, pour ainsi dire, nu au milieu du dépôt de cellules lépreuses, mais jamais ces segments ne différaient entre eux de grandeur. C'est un point important qu'ils soient ainsi restés normaux entourés de cellules lépreuses. Cela démontre que ce n'est pas simplement en entravant la nutrition que les amas de cellules lépreuses causent la dégénération à de certains points dans des fibres individuelles, le long des troncs nerveux, mais qu'il faut que la compression y soit appliquée dans des circonstances avantageuses pour qu'elle soit efficace. Dans notre cas n° 1, au contraire, l'autre extrême avait été atteint, et on n'y trouvait point dans les corpuscules du tact les premières phases de dégénération qui sont indispensables si l'on veut décrire le processus tout entier. Nous nous sommes donc vus forcés de reconstruire par l'analogie d'autres parties les transformations qui y avaient eu lieu.

Les premiers changements dégénératifs dans ces organes y regardaient probablement les éléments nerveux seuls, et ils avaient évidemment eu lieu au début de la maladie, puis-



que l'anesthésie s'était montrée d'abord aux doigts après avoir été précédée de fourmillement et de picotement. Il est probable qu'à cette époque, toutes les fibres nerveuses au-dessous du point comprimé avaient dégénéré, et il n'est guère surprenant qu'à l'examen microscopique, quinze ans plus tard, il ne restait que peu de traces des corpuscules du tact et des éléments nerveux qui s'y rendent. Non seulement les nerfs avaient entièrement disparu, et le traitement par l'acide osmique ne révélait plus aucune trace de myéline dans aucun des fascicules nerveux situés dans les doigts, tandis que des fibres gélatineuses sans noyaux, sans cylindre-axe, et même sans cavités perméables remplaçaient les fibres nerveuses (*fig.* 18), mais la grande majorité des corpuscules du tact avaient entièrement disparu, et dans les rares exemples où il en restait encore des traces, ce n'étaient que des petites masses opaques composées de débris et de noyaux de cellules vacuolées (*fig.* 31). Nous avons essayé de rendre l'aspect d'un de ces corpuscules défunts, qui n'est plus reconnaissable que par sa position et par ses traits généraux, et qui n'a conservé aucun des caractères propres au corpuscule normal. Les papilles même qui contenaient ces corpuscules avaient disparu, ce qui avait amené un aplatissement général de la surface du derme et un aspect lisse, et pour ainsi dire vitré, des doigts.

L'évidence de vacuolation fournie par les derniers restes des corpuscules du tact nous permet de suggérer leurs transformations dégénératives par analogie avec les transformations subies par les cellules voisines. D'abord, la fibre nerveuse se dégénérait au-dessous du point lésé. Si ce point se trouvait à une grande distance des corpuscules, il est probable que le processus complexe de la régénération ne les atteindrait jamais, et que la destruction primitive du nerf se rendant vers eux, et s'y ramifiant, mettrait fin à tout intérêt qu'ils pouvaient éveiller ; car après cet événement ils ne feraient plus partie du système nerveux. Des années pourraient s'écouler sans amener de changements dans les cellules épithélioïdes composant le corpuscule, et une fibre gélatineuse remplacerait sur elle la fibre nerveuse.

Il arriverait cependant enfin une période dans laquelle, comme le montre notre exemple, toutes les cellules fixes subiraient la vacuolation, soit à cause de la vitalité abaissée de toute la partie amenée par une longue privation de l'influence nerveuse, soit à cause du vol de la nutrition nécessaire que leur font les milliers de cellules lépreuses qui les entourent. En tous cas, les cellules fixes des glandes sudoripares, de l'épiderme, des corpuscules de Pacini, des vaisseaux sanguins, etc., subissent toutes, en se vacuolant, les changements que nous avons décrits ailleurs [1], et le peu de cellules qui restent encore aux minutieux corpuscules du tact subissent évidemment les mêmes changements, et finissent par périr.

Les deux espèces de terminaisons que nous venons de décrire comprennent les seuls organes terminaux sur les nerfs de nature épithéloïde qui doivent avoir beaucoup d'analogie entre eux en ce qui concerne leur rapport avec la dégénération des nerfs qui se rendent à ou sur eux. Il y a cependant d'autres espèces de terminaisons (à part les terminaisons nerveuses des organes des sens), d'une certaine importance, et que l'on ne peut bien démontrer par l'acide osmique, ni même par aucune méthode autre que celle du chlorure d'or. Par malheur, à l'époque où notre matériel était encore frais, nous étions peu exercés à la manipulation de ce réactif, qui seul nous aurait permis de préparer les tissus de manière à pouvoir y démontrer les changements survenus dans ces terminaisons minutieuses. Si nous regardons soit les terminaisons en massue ou en cellule sur les corpuscules du tact au delà de la gaine de myéline, soit la disposition plexiforme des fibres nerveuses sans myéline qui se ramifient au-dessous de l'épiderme [2] et qui passent entre ces cellules, il paraît fort probable qu'elles ont tout un mode de dégénération identique.

(1) *Transactions of the Pathological Society of London*, 1879, page 421.

2 Dans une recherche sur les terminaisons nerveuses cutanées des mammifères que nous venons de communiquer à la *Linnean Society de Londres*, nous avons exposé des faits tendant à prouver que les nerfs interépithéliaux ne sont que des portions du plexus sous-épithelial entraînés malgré eux dans l'épiderme, et qu'ils se continuent avec et appartiennent au même système nerveux

Les transformations dégénératives des éléments en question n'ont été, que nous sachions, jamais décrites. Nous ne pouvons donc raisonner que d'après leur analogie, d'une part avec la dégénération du cylindre-axe, d'autre part avec celle des fibres nerveuses sans myéline, comme on la trouve au-dedans des fascicules nerveux ordinaires (*fig.* 21 et 22).

A propos de ces dispositions terminales, nous nous croyons justifiés à supposer que, dans certains cas, les lésions primitives des nerfs se trouvent situées au point ou près du point où les nerfs se joignent au plexus sous-épidermique. Voici les raisons qui nous le font croire. Dans notre expérience limitée d'anesthésie chronique et généralisée fournie par nos deux premiers cas, nous avions remarqué que la peau anesthésique non circonscrite était d'une couleur plus foncée que la peau normale, sans qu'il y eût aucune preuve d'une plaque décolorée pré-existante. Le n° 3 présentait au contraire une plaque circonscrite couleur de lait. Il nous semblait ainsi probable que cette anesthésie circonscrite, survenant de bonne heure, différât, quant à la localité de la lésion, de l'anesthésie plus généralisée chronique, et ce fut dans le but d'élucider cette différence apparente que nous demandâmes la permission d'enlever le petit morceau de peau déjà mentionné. L'examen microscopique de cette partie nous révéla quelque chose de nouveau que nous n'avions point rencontré dans les centaines de préparations que nous avions faites des portions de peau anesthésique de nos cas chroniques. Il s'y trouvait bien la même infiltration du tissu dermique immédiatement au-dessous de l'épiderme par des cellules migratrices sans nombre dans la portion foncée autour de la plaque (*fig.* 23, *h*), mais il n'y en avait point sous l'épiderme recouvrant la portion incolore *m*, et la ligne de démarcation entre les deux portions était fort bien marquée en *i*.

que les corps appellés cellules tactiles par Merkel ou disques tactiles par Ranvier. Ces corps ne sont ni tactiles ni terminaux, et ils se rapportent probablement à la sensation de la douleur et à celle de la température. Tous ces éléments dégénéreraient par suite de la destruction des nerfs à myéline qui s'y rendent, comme nous l'avons déjà expliqué.

Ce quelque chose de nouveau consistait en une couche de tumeurs minutieuses fort serrées, de consistance ferme, et nettement définies, qui se trouvaient pour la plupart dans le tissu sous-cutané, ou plutôt dans la portion inférieure du tissu dermique, environ deux millimètres au-dessous de la surface libre de la peau. Ces petites tumeurs, grosses comme une graine de moutarde, se composaient de cellules migratrices presque normales, et à cause de leur position dans l'hypoderme, des cellules adipeuses s'y trouvaient aussi incluses. En d'autres termes, les cellules migratrices sorties du plexus vasculaire que l'on trouve généralement dans les tractus adipeux, s'y étaient déposées, et c'est ainsi qu'ensuite les cellules adipeuses paraissent quelquefois se trouver au centre des tumeurs lépreuses.

Comme d'après l'abondance de leurs vaisseaux sanguins l'on s'y serait attendu, les glandes sudoripares *gs* et les follicules pileux *fp* voisins sont également des sièges de prédilection pour la formation de ces tumeurs *d*, quoique l'hypoderme en soit le siège principal. C'est à la compression exercée par ces petites tumeurs l'une sur l'autre, ainsi que sur les tissus interposés entre eux, et surtout sur les nerfs et sur les vaisseaux sanguins, que sont dus l'anémie et l'état anesthésique de la plaque blanche *m* qui leur est superficielle. L'injection interstitielle d'acide osmique a pénétré et saturé partout le tissu gélatineux de la peau, ainsi que le prouve sa coloration et la teinte noire des cellules adipeuses *cg*, ce qui fournit pour ainsi dire une carte complète de la portion saturée. Le réactif avait également distendu, fixé et coloré les lymphatiques dermiques, mais il n'avait pas réussi à pénétrer les tumeurs en *k*, comme le montrent les cellules adipeuses non noircies à leur intérieur. Ce qui est encore plus important, il n'avait pu traverser le tissu gélatineux *e* comprimé entre les différentes tumeurs *d*, bien qu'il ait baigné et noirci la surface supérieure des dites tumeurs, ce qui prouve que tout en se comprimant l'une l'autre, elles avaient coupé la connection vasculaire et nerveuse entre les parties profondes et les parties superficielles de la peau. L'existence que nous avons constatée d'un funicule nerveux *fn*, ne ren-

fermant que des fibres gélatineuses situées superficiellement par rapport aux tumeurs, montre, en outre, une dégénération complète des nerfs de cette région.

Nous avons tout lieu de croire que ces tumeurs localisées et circonscrites disparaissent, et que les nerfs qui passent entre elles vers la périphérie se régénèrent, ainsi que nous l'avons constaté plus tard chez ce même malade. Après que ces tumeurs ont disparu, il est possible que l'anesthésie se renouvelle, en conséquence d'une déposition nouvelle de cellules lépreuses plus haut sur le cours des troncs nerveux, là où ceux-ci s'approchent de la surface de la peau, comme par exemple au coude. En tout cas, l'évidence fournie par notre cas initial (n° 3) justifie la supposition que la lésion des nerfs eut lieu à la jonction ou près de la jonction des nerfs à myéline ou sans myéline avec les plexus de cellules nerveuses étoilées et des fibres sans myéline qui se trouvent dans les couches superficielles du derme, et que l'on peut regarder comme la dernière espèce de terminaisons nerveuses que nous avions à considérer. Bien que le siège de la lésion puisse varier, la cause n'en reste pas moins la même, à savoir la compression des fibres nerveuses par la formation de tumeurs sur leur trajet.

Dans les pages précédentes, nous avons consigné tous les faits que nous avons recueillis, avec l'interprétation que nous leur donnons. Ils tendent tous à prouver qu'il n'y a rien de spécifique dans la dégénération des nerfs dans la lèpre, mais que cette dégénération n'est que le résultat d'une lésion mécanique causée par la maladie elle-même, et que la maladie ou ses principales transformations pathologiques ne sont pas causées, comme quelques-uns le prétendent, par la dégénération des nerfs.

Étant arrivés à cette conclusion, il nous semble utile, avant de terminer cette recherche, de faire une revue générale de la maladie, et de chercher quelle peut en être la cause primitive, ainsi que la direction probable dans laquelle on pourrait espérer trouver une méthode curative efficace.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES.

Quant à ses caractères cliniques, on a souvent comparé la lèpre à la syphilis. Nous avons été conduits indépendamment, par ses caractères histologiques, à remarquer cette ressemblance, et même avant de savoir que la comparaison avait déjà été faite par des cliniciens. Pour nous, la syphilis est essentiellement une maladie dans laquelle les cellules embryonnaires ou migratrices ont une tendance spéciale à quitter les vaisseaux à s'accumuler et à proliférer dans certains sièges de prédilection, comme par exemple sous le périoste, dans la peau, et dans certaines parties d'organes plus profonds. La lèpre offre de même comme caractère essentiel la déposition de cellules migratrices immédiatement à l'extérieur des petites veines et des capillaires de la peau, et surtout autour des nerfs superficiellement situés. Elles y forment, soit des petites tumeurs, soit des infiltrations plus ou moins diffuses, selon le plus ou moins de vascularité du tissu ou de l'organe dermique qui est le siège du dépôt.

Nous inclinons vers l'opinion que, dans la majorité des cas, les premières manifestations de la maladie consistent en une fièvre exanthémateuse, et qu'à cette époque les cellules embryonnaires subissent un changement, ou reçoivent une impression, qui constitue le point de départ de toutes les lésions subsequentes. C'est là la première période de la maladie.

La seconde période est caractérisée par une agrégation ou une déposition des cellules impressionnées dans certaines localités de la peau. Elles forment les tubercules de la lèpre tuberculeuse, si visibles à la surface de la peau, ou bien les tumeurs minutieuses de l'hypoderme, lesquelles donnent naissance, par la compression qu'elles exercent sur les vaisseaux et sur les nerfs, aux plaques blanches anémiées et anesthésiques, aux contours foncés (*fig.* 23), lesquels à leur tour sont dus à des infiltrations ou à des dépôts diffus du



tissu dermique immédiatement au-dessous de l'épiderme.

Il est difficile de se prononcer sur ce qui attire ces cellules vers ces localités spéciales et les y fait séjourner. Nous penchons vers l'une de ces deux suppositions, soit que la proximité de l'air extérieur les attire, soit que la température plus basse de l'intégument, agissant sur des cellules déjà affaiblies, paralyse leurs mouvements dès qu'elles ont quitté l'intérieur des vaisseaux, ou les prive de la somme de vitalité nécessaire pour leur permettre de traverser la paroi du vaisseau et de rentrer dans la circulation générale. Pendant assez longtemps après qu'elles se sont accumulées dans une localité spéciale, comme l'a démontré notre cas nº 3 (*fig.* 24, *A*), ces cellules embryonnaires ou migratrices semblent être restées morphologiquement les mêmes, et physiologiquement aussi, si nous en jugeons d'après les observations publiées de guérison obtenue dans une période peu avancée de la maladie. Il y a, en effet, de bonnes raisons pour croire que des agents thérapeutiques, employés de très bonne heure, pourraient avoir pour effet de renvoyer ces cellules dans la circulation, comme le fait l'iode dans la syphilis dans des conditions semblables. Si cependant on les y laisse tranquilles, des changements morphologiques commencent à s'y montrer, tels que nous les avons déjà figurés (*fig.* 24 et 26). Ces changements semblent non seulement détruire la vitalité des cellules elles-mêmes, dès lors transformées en cellules lépreuses, mais elles exercent aussi comme corps étrangers une influence nuisible à la vitalité des cellules des tissus fixes et des organes autour desquels elles se sont agrégés.

Alors commence la troisième et dernière période, dans laquelle les tissus et les organes succombent à l'influence des dépôts des cellules lépreuses, et les défigurations se produisent qui pèsent sur les derniers jours du lépreux. Les glandes sudoripares semblent être les premiers organes à céder. Les cellules épithéliales qui les tapissent se vacuolent, puis crèvent, et remplissent de leur débris les conduits, qui ne sont plus formés que par une membrane limitante. Les conduits se contractent ou diminuent peu à peu, l'espace qu'ils occupaient se remplit au dehors d'eux de tissu gelatineux, et enfin

il n'existe plus à la place de la glande que du tissu gélatineux, comme nous l'avons décrit ailleurs[1].

Cette destruction des glandes sudoripares n'a lieu distinctement que dans certaines régions nettement définies, telles que les bouts des doigts et le nez, si ce dernier succombe de bonne heure. L'influence nerveuse semble avoir peu de part dans leur destruction, car, bien que chez notre premier malade elles ne fussent détruites que longtemps après la dégération des nerfs, chez notre seconde malade, au contraire, tous les nerfs étaient intacts, tandis que les glandes sudoripares dégénéraient. Ce qui prédispose à leur destruction, c'est leur condition d'organes fonctionnant activement et abondamment, pourvus de vaisseaux sanguins autour desquels il se forme rapidement une tumeur (*gs*, *fig.* 23) qui tend à les détruire, soit par la compression, soit en les privant du sang nutritif ou fonctionnel.

Après les glandes sudoripares, les organes les plus importants sont peut-être les poils, qui disparaissent quelquefois de bonne heure, quelquefois point du tout. Dans notre cas extrême, la chevelure était aussi abondante et aussi vigoureuse qu'on la trouve généralement au même âge. Dans notre cas n° 2, la chevelure était aussi dans une très bonne condition. Dans notre cas vivant, nous avons l'évidence histologique que les follicules pileux semblent être des foyers spéciaux pour la déposition de cellules lépreuses lesquels, tôt ou tard (*fig.* 23, *fp*) devront les détruire[2]. Ici également c'est la vascularité des follicules pileux qui paraît être la condition prédisposant à leur destruction.

Toutes les cellules de certaines parties de l'épiderme se voient en train de se vacuoler et de périr par l'ulcération. Ce processus, qui existait toujours dans l'une ou l'autre portion de la face palmaire des doigts de notre cas n° 1, a servi peut-être puissamment à éloigner toute trace des corpuscules du tact.

[1] On the changes in the Sweat glands in Cancer and Leprosy, etc. dans *Transactions of the Pathological Society of London* for 1879, page 421.

[2] Il est probable même que les poils périssent par suite de la destruction des terminaisons nerveuses en cellules sur leurs follicules.

Les éléments cellulaires dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques restent longtemps sans altération, puisque leur nutrition ne souffre point. Nous avons souvent trouvé les cellules endothéliales tapissant les vaisseaux sanguins en train de se vacuoler, mais dans celles qui tapissent les lymphatiques nous n'avons rien trouvé de pareil.

Les ganglions lymphatiques, comme on aurait pu s'y attendre d'après leur vascularité abondante et leur accès facile aux cellules migratrices, sont remplis et même bloqués de bonne heure par des dépôts cellulaires, mais ils ne sont point détruits. Dans notre cas vivant, tous les ganglions lymphatiques étaient d'abord augmentés de volume, grâce probablement à l'accumulation à leur intérieur de cellules migratrices apportées par le courant lymphatique des extrémités, où elles s'étaient peut-être nourries des débris de cellules dégénérées; et elles auraient trouvé à leur arrivée dans le ganglion que celui-ci, fidèle à sa fonction, ne leur permettait point de passer dans la circulation générale. Après un traitement de trois mois, ces ganglions avait recouvré leurs dimensions naturelles.

La destruction des petits muscles de la main que nous avons déjà notée dans notre cas extrême (n° 1) survint, selon toute probabilité, à la suite de la destruction de leurs nerfs, lorsque ceux-ci se trouvaient superficiellement situés dans l'avant-bras ou au coude, car nous n'avons point trouvé de cellules lépreuses au dedans des faisceaux musculaires dégénérés. Leur destruction, si elle était secondaire, n'en était pas moins causée par la compression mécanique des cellules lépreuses exercée sur les fascicules nerveux. Dans notre cas n° 2, où tous les grands troncs nerveux de la face antérieure de l'avant-bras étaient encore intacts à l'époque de la mort, on trouvait ces petits muscles de la main tout à fait normaux.

Le nez, en partie à cause de sa vascularité, en partie à cause de l'étendue de la surface qu'il expose, tant à l'extérieur qu'à l'intérieur, à l'influence de l'atmosphère froide, est pris de bonne heure. Dans notre cas n° 1 il avait tout à fait disparu, et dans notre cas n° 2 la destruction en avait déjà commencé

à l'époque de la mort. Une déposition abondante de cellules migratrices a lieu parmi ses glandes grandes et nombreuses, ce qui amène une dégénération de l'organe tout entier et sa disparition subséquente.

Enfin, chaque tissu, chaque organe dont nous avons suivi la transformation dégénérative, nous montre qu'on ne peut rien distinguer de spécifique ni dans les origines ni dans le mode de la dégénération. L'agent principal est partout le même, c'est-à-dire l'accumulation de cellules migratrices devenues malades, qui détruisent les cellules normales des organes, soit par un entravement de nutrition, soit par la compression mécanique. Au fur et à mesure que les cellules normales se dégénèrent, elles sont remplacées par du tissu gélatineux.

La question d'une influence spécifique, s'il en existe, devient donc plus circonscrite, et se concentre uniquement dans les cellules migratrices, vers lesquelles nous allons, par conséquent, diriger notre attention d'une manière toute spéciale. L'examen microscopique ne nous y a dévoilé aucun caractère spécial, aucun changement, Nous pensons donc que le changement qui s'opère dans ces cellules est un changement vital, que leur vitalité a été abaissée, et qu'une manière d'être lente et paresseuse y a été engendrée par les premières manifestations de la maladie.

Tout biologiste sait que les cellules migratrices peuvent être influencées par des agents physiques tels que le froid, l'électricité, etc. ; mais, ce qui est bien plus important encore, c'est que des agents thérapeutiques peuvent faire naître en elles une condition passagère semblable à celle qui caractérise la lèpre. C'est là une indication pour la recherche d'un agent thérapeutique qui puisse s'appliquer efficacement à combattre la lèpre et à en amener la guérison.

Rien n'est plus intéressant, par rapport à ce sujet, que les résultats obtenus par Tarchanoff, Drozdoff, Bidder et d'autres, et surtout par le premier, à la suite de leurs expériences sur l'effet du curare introduit dans le corps de la grenouille. Il chasse les cellules migratrices par milliers des vaisseaux sanguins dans les tissus, et surtout dans les lymphatiques. Le

curare semble enfin reproduire artificiellement les mêmes effets que la lèpre sur les cellules migratrices. Si donc un agent était trouvé qui y produirait l'effet contraire, nous croyons que la guérison de la lèpre rentrerait dans le domaine du possible.

Les observations et les conclusions publiées par Tarchanoff dans les *Archives de Physiologie*, 1875, ont une importance trop grande dans leur portée sur la question de la lèpre pour que nous négligions de les citer. Après avoir décrit comment la grenouille doit être curarisée, au moyen de l'injection hypodermique, et comment elle doit être disposée pour l'observation microscopique, il dit, page 38 : « En effet, examinant « attentivement les cavités lymphatiques des grenouilles cu- « rarisées deux, trois ou quatre jours jusqu'au réveil de « l'animal, on les trouve complètement remplies de lymphe. « Ainsi la curarisation de l'animal provoque l'accumulation « dans les principales cavités d'une lymphe riche en globules « blancs. » Il continue : « Il y a migration très prononcée de glo- « bules blancs à travers les parois des veines et des capillaires « dans les tissus et dans les gaines lymphatiques. Les courants « électriques font rentrer la lymphe dans la circulation pen- « dant la curarisation de l'animal. » Il discute ensuite la question de l'intervention du système nerveux et de sa part dans la causation de ces phénomènes. Il n'est point nécessaire que nous l'y suivions, d'autant plus que nous rejetons l'hypothèse qu'il met en avant. Les citations que nous avons données suffisent à établir les relations intimes du curare et de la lèpre en ce qui regarde l'effet produit sur les cellules migratrices ou lymphatiques. La différence principale entre eux, c'est que dans la curarisation les effets sont passagers, tandis qu'ils sont permanents dans la lèpre ; dans tous deux, l'accumulation des cellules migratrices dans les tissus, et spécialement dans ce qu'on appelle les gaines lymphatiques des veines et des capillaires, est très remarquable. La distension des lymphatiques par la lymphe est également bien marquée dans l'un et dans l'autre cas, mais dans la lèpre cette condition devient permanente. Dans notre cas vivant, l'on se souviendra que l'un des symptômes les plus frappants était

un gonflement des mains et des pieds, tandis que, dans nos autres cas, l'apparence histologique la plus frappante dans les lymphathiques consistait en une dilatation anormale. Nous avons déjà signalé ce fait dans une recherche publiée ailleurs [1].

Les changements morphologiques permanents rencontrés dans les lymphatiques des lépreux sont donc identiques à la dilatation passagère de ces vaisseaux qui a lieu après l'administration du curare, de sorte que dans la manière d'être des lymphatiques et des cellules lymphatiques ou migratrices la ressemblance entre la condition permanente que l'on trouve dans la lèpre et la condition passagère produite par la curarisation, est singulière et des plus intéressantes.

Il se peut que la destruction des nerfs augmente considérablement la torpeur déjà bien marquée des cellules migratrices, car en effet il semblerait que la destruction des nerfs suffirait seule à produire cet état. Cette question ne fait pas cependant partie de cette recherche, vu que nous l'avons considérée ailleurs [2].

En raison des dimensions déjà prises par ce mémoire, il n'est guère à souhaiter que nous nous engagions dans une discussion sur les agents thérapeutiques indiqués pour effectuer une guérison, et l'on comprendra que notre expérience est trop limitée pour servir de guide là-dessus. Nous nous sommes donc bornés, autant que possible, à constater les faits observés par nous qui portent sur les changements dans le système nerveux des lépreux, ainsi que sur les causes qui les produisent, à formuler les déductions qu'une revue générale de l'état des autres systèmes, aussi bien que du système nerveux, nous en ont fait tirer, et à indiquer la direction que doit suivre tout traitement rationnel de la lèpre.

[1] On the condition of the lymphatics in Eastern Leprosy, dans *Transaction of the Pathological Society of London*, 1879, page 504.

[2] *Loc. cit.*, page 509.

EXPLICATION DES PLANCHES IV, V, VI.

(Tous ces dessins ont été faits à la chambre claire et réduits ensuite par la photographie.)

PLANCHE IV.

Fig. 1 à 11. Forment une série progressive montrant les changements par lesquels passe un nerf sain qui subit les diverses phases de la dégénération et de la régénération. Toutes ont été dessinées sous le même grossissement de 300 diamètres, d'après des préparations dissociées qui avaient été traitées par l'acide osmique, et ensuite colorées au carmin, ou à l'hématoxyline, et conservées dans la glycérine.

Fig. 1. Fibre nerveuse saine provenant de notre cas n° 2, qui servira de critérium pour la comparaison des fibres anormales. *sn*, noyau segmentaire et ses produits; *ea*, étranglement annulaire; *m*, myéline.

Fig. 2. Condition avancée de segmentation de la myéline et des noyaux segmentaires. On voit une condition intermédiaire de ces noyaux sur la figure 13. La figure 2 provient de notre cas n° 1. *a*, noyau segmentaire gonflé, non encore divisé; *b*, noyau segmentaire qui s'est divisé en deux; *c*, noyau segmentaire qui s'est divisé en quatre; *ea*, siège de l'étranglement annulaire, lequel n'est plus reconnaissable. La myéline s'est beaucoup fragmentée. *ca*, restes du cylindre-axe.

Fig. 3. Dégénération plus avancée, provenant de n° 2. Les noyaux qui résultent de la segmentation des noyaux segmentaires y sont parsemés irrégulièrement dans la fibre nerveuse. Le centre des segments interannulaires est encore indiqué par une accumulation de globules de myéline, *m*.

Fig. 4. Dégénération encore plus avancée, provenant de n° 1, où presque tous les globules de myéline ont été résorbés, et où le protoplasma est très distinct.

Fig. 5. Dégénération plus avancée encore, provenant de n° 2. Toute la myéline a été déjà résorbée, et les noyaux y apparaissent à des intervalles réguliers. Lorsque ceux-ci ont disparu, et que la lumière de la fibre a été oblitérée, le dernier terme de la dégénération à été atteint, comme sur la figure 18. *ca*, restes du cylindre-axe.

Fig. 6. État intermédiaire entre la dégénération et la régénération, provenant de n° 1. A l'extrémité supérieure de la fibre, les boules granuleuses *ca*, provenant du cylindre-axe, n'ont pas été encore résorbées, mais les noyaux y ont déjà revêtu l'aspect de bâtonnets, et tous ont disparu de la partie inférieure de la fibre.

Fig. 7. Première indication distincte de régénération, sous forme d'un segment interannulaire minutieux *m*, quoiqu'on ne voie pas d'autres segments dans la préparation, qui provient de nº 2. On observe néanmoins plusieurs noyaux en bâtonnet, qui se sont alignés prêts à former des segments neufs à l'intérieur de la fibre.

Fig. 8. Régénération beaucoup plus avancée, provenant de nº 1. La régénération semble avoir commencé longtemps avant que les restes du nerf n'eussent été résorbés, comme cela ressort des noyaux ovalaires et des boules granuleuses. On voit, à *d*, deux segments qui se régénèrent, côte à côte, au dedans de la même fibre ou de la même gaine.

Fig. 9. Se trouve, à proprement parler, entre les figures 7 et 10, et elle donne l'explication probable de celle-ci. Elle provient de nº 1. Les jeunes segments interannulaires, *a*, *b*, *c*, *d*, se font suite, mais il y a une interruption de la série à *e*, qui est suivie d'un segment isolé, *f*, au delà duquel il ne s'en développe plus Lorsque des segments se développeront à *e* et à *g*, ils seront beaucoup plus petits que ceux à *a*, *b*, *c* et *d*, qui auront grandi dans l'intervalle.

Fig. 10. Montre l'une des apparences les plus communes dans nos préparations. Elle provient de nº 1. On y voit un nerf dont les segments interanulaires sont de longueur, de diamètre, et probablement aussi, comme l'explique la figure 9, d'âge inégaux. On voit, à *a* et à *b*, des segments jeunes, suivis à *c* d'un segment gros et apparemment sain. Viennent ensuite un segment plus petit à *e*, et un segment plus gros à *d*, tandis que dans le restant du nerf on ne trouve plus que des segments jeunes, qui se font suite dans la préparation jusqu'au nombre de huit. Nous n'en avons reproduit que deux dans le dessin. Au niveau du noyau segmentaire à *sn*, le protoplasma a augmenté et montre à son intérieur des boules granuleuses. Les noyaux que l'on voit à *hn* appartiennent à la gaine de Henle.

Fig. 11. Exemple plus extrême que le dernier, provenant de nº 2. Les segments plus âgés, à *b* et à *f*, semblent se dégénérer, tandis que des segments plus jeunes à *d*, *e*, et à *g*, se régénèrent et paraissent tout à fait sains. A la jonction du segment très jeune *c* avec *b*, on voit un cylindre-axe *ca* passer de l'un à l'autre.

Fig. 12. Trois segments inégaux d'un nerf régénéré provenant de nº 1. Deux des segments montrent une division des noyaux à *a* et *c*, avant que la myéline ne se soit désagrégée, les solutions de continuité que l'on y voit étant dues apparemment à la dissociation au moyen des aiguilles. Les étranglements et les noyaux ont été dessinés séparément sous un grossissement bien plus fort $\left(\frac{1}{150} \text{ et } \frac{1}{300}\right)$.

Fig 13. Groupe de noyaux segmentaires, provenant de n° 2, qui subissent la première phase de la dégénération. *a*, noyau sain pour comparer avec eux. Dans chacun des autres noyaux, il y a plus ou moins de gonflement, de même que dans le protoplasma qui les environne et au dedans duquel on voit apparaître des petites boules de myéline. Dans quelques-uns des segments la myéline commence également à se fragmenter. Ces premiers changements viennent entre ceux de la figure 1 et de la figure 2, et ils sont dessinés sous le même grossissement de 300 diamètres.

PLANCHE V.

Fig. 14. Coupe transversale d'un funicule du nerf ulnaire de n° 2, qui montre les phases initiales de la dégénération, dans leur rapport l'une à l'autre dans le même funicule. La plupart des nerfs, *my*, sont sains, comme sur la figure 1; d'autres, *dmy*, ont subi la dégénération comme ceux sur les figures 2 et 3; *ift*, tissu interfuniculaire et noyaux; *pt*, tissu périfuniculaire et noyaux (gaine lamelleuse de Ranvier); *it*, tissu intrafuniculaire; *hn*, noyaux de la gaine de Henle; *sn*, noyaux segmentaires sains; *sns*, noyaux segmentaires gonflés, comme sur la figure 13; *dca*, nerfs où il n'y a point de cylindre-axe, quoique la myéline soit entière; *ca*, nerfs où le cylindre-axe est très distinct au dedans de la gaine protoplasmique interne de Mauthner; *syn*, noyaux des nerfs sans myéline ou fibres de Rémak; *fr*, fibres de Rémak; *vs*, vaisseau sanguin. $\frac{1}{300}$.

Fig. 15. Coupe transversale du rameau dorsal de l'ulnaire dans la main de n° 2. Elle montre une dégénération relativement bien plus avancée que sur la figure 14. *sn*, noyaux segmentaires gonflés; *dmy*, nerf dont la myéline s'est fragmentée; *c*, *c*, noyaux à l'intérieur de nerfs, comme sur la figure 5; *d*, *d*, section au travers d'un noyau allongé enfoncé dans une couche de tissu gélatineux (le noyau peut appartenir à un nerf qui se régénère, à un nerf sans myéline, ou à la gaine de Henle); *e*, tubes nerveux sans éléments visibles; *tg*, tissu gélatineux; *cl*, cellule lépreuse. $\frac{1}{300}$.

Fig. 16. Condition encore plus avancée de dégénération et de régénération mixte dans une coupe transversale de l'ulnaire de n° 1. Le tissu gélatineux y a remplacé la plupart des fibres nerveuses. *m*, nerfs à myéline entière; *dmy*, nerf à myéline fragmentée; *vs*, vaisseau sanguin; *sn*, noyaux segmentaires de nerfs régénérés; *e*, *e*, noyaux allongés coupés transversalement au dedans de nerfs en voie de régénération comme *m*, figure 7; *f*, nerfs complètement dégénérés; *d*, cellules vacuolées remplies de



myéline ou d'une autre substance graisseuse noircie par l'acide osmique, et dans la condition de cellules lépreuses. $\frac{1}{300}$.

Fig. 17. Coupe transversale d'un funicule du rameau dorsal de l'ulnaire de n° 2. La dégénération y est presque complète, et il ne reste plus dans tout le funicule que deux nerfs *m*. On y peut observer la distorsion due à la compression du funicule par des cellules lépreuses *cl*, qui détruisent d'une manière mécanique les fibres nerveuses. Quelques-unes de ces cellules lépreuses descendent des cellules lamellées du tissu périfuniculaire (voyez aussi figures 27 et 28) ; d'autres proviennent de cellules migratrices. $\frac{1}{300}$. Cette figure représente un funicule du nerf vu sous un faible grossissement sur la figure 19.

Fig. 18. Coupe transversale d'un funicule complètement dégénéré de l'annulaire gauche de n° 1. Il n'y existe plus aucune trace de structure nerveuse, mais des fibres solides de gélatine y remplacent les fibres nerveuses. Quelques noyaux *b*, *b*, persistent toujours entre les fibres gélatineuses, *a*, *a*; ils appartiennent probablement à la gaine de Henle, comme ceux que l'on voit sur figure 17. Il s'y trouve aussi quelques cellules lépreuses, *cl*. $\frac{1}{300}$.

Fig. 19. Coupe transversale, sous un faible grossissement, du rameau dorsal de l'ulnaire dans la main de n° 2. Elle a été dessinée afin de montrer la cause spéciale de l'épaississement et les quantités relatives de tissu gélatineux *tg*, et des dépôts de cellules lépreuses *cl*, qui séparent les funicules l'un de l'autre, et lesquels, en comprimant les nerfs qu'ils renferment, causent la destruction des fibres nerveuses. *fn*, funicules renfermant plusieurs fibres dégénérées; *pt*, gaines ou tissu périfuniculaire *cg*, cellules adipeuses fort noircies par l'acide osmique; *vs*, vaisseaux sanguins. Au-dessous du niveau de la section, les nerfs étaient généralement détruits. $\frac{1}{25}$.

Fig. 20. Coupe transversale d'un funicule du nerf digital de l'annulaire de n° 2. Elle montre comment les cellules lépreuses se groupent autour d'un vaisseau sanguin qui traverse le centre du funicule, en amenant ainsi la compression des fibres nerveuses, lesquelles sont restées jusqu'ici intactes dans cette région. L'acide osmique injecté dans les vaisseaux sanguins, quoique ayant suffi à noircir la myéline, n'a point eu l'effet de noircir le pigment jaune des cellules lépreuses, *cl*, ce qui serait arrivé sans un traitement prolongé comme sur la figure 17. Le tissu gélatineux entre les fibres nerveuses est normal pour les doigts. *vs*, vaisseaux sanguin. *vs*. $\frac{1}{300}$.

Fig 21 et 22. Divers phases et phénomènes observés dans le cours de la dégénération des nerfs sans myéline ou fibres de Rémak. *a*,

figure 22, reproduit un noyau normal, et *d* montre la bifurcation d'une portion normale de la fibre. A *c*, il y a infiltration granuleuse du protoplasma central de la fibre. A *a* et à *b*, figure 21, le protoplasma granuleux a formé, par rétraction, des boules tout près du noyau. A *c*, les deux boules granuleuses passent à chaque côté du noyau et le déforment. La même action s'exerce à l'une des extrémités du noyau, à *g*. A *d*, *d*, la substance granuleuse s'est retirée en boules à distance du noyau, où elles causent une distension considérable de la fibre. Ce sont là, selon toute probabilité, les cellules bipolaires de Mayer, qu'il décrit comme une formation sur des fibres nerveuses sans myéline en voie de dégénération. $\frac{1}{300}$.

Fig. 23. Coupe perpendiculaire de la plaque anesthésique sur la cuisse de n° 3. *i*, jonction de la portion blanche ou anesthésique, *m*, avec la zone brune *h*. On voit que la couleur foncée a pour cause une déposition de cellules lépreuses immédiatement au-dessous de l'épiderme, déposition qui n'existe point sous la portion blanche, *m*. On y reconnaît cependant des petites tumeurs nombreuses et de consistance ferme *k*, *k*, lesquelles causent, par compression des nerfs et des vaisseaux sanguins, la condition anémique et anesthésique de la plaque blanche *m*. Les cellules adipeuses noircies, *cg*, indiquent les endroits où l'injection interstitielle d'acide osmique a pénétré. On reconnaît plusieurs cellules adipeuses au-dessous et au dedans des tumeurs à *d*, que n'a pas atteint l'acide osmique. A *fn*, se trouve un funicule qui contenait autrefois quatre fibres, qui sont maintenant détruites et remplacées par des fibres gélatineuses. *f*, dépôts de cellules lépreuses au-dessous de l'épiderme; *fp*, dépôts de cellules lépreuses autour de follicules pileux; *gs*, dépôts autour de glandes sudoripares; *a*, épiderme; *tg*, tissu gélatineux de la peau. $\frac{1}{20}$.

Fig. 24. Cellules lépreuses de nos trois cas à diverses périodes de leur développement. *A*, cellules de déposition récente, provenant d'une tumeur naissante de n° 3, et qui semblent ne point différer des cellules migratrices ordinaires. *B*, cellules lépreuses plus avancées prises au centre de l'une des tumeurs plus âgées du même malade, de même que *k*, *fig*. 23. *C*, cellules lépreuses de n° 2. Elles sont plus avancées que celles à *B*, et quelques-unes d'entre elles possèdent deux noyaux. *D*, cellules pareilles à *C*, et de la même provenance, traitées par une solution d'argent. *E*, cellules lépreuses de n° 1; des globules de graisse sont en train de se former à *a*. *F*, cellules lépreuses très avancées vues en masse, provenant également de n° 1, et renfermant un grand nombre de globules de graisse. *vs*, petits vaisseaux sanguins. *A*, *B*, *C*, *D*, *E* et *F*, furent d'abord fixées par l'acide osmique, puis colorées au carmin. Les

groupes *A* et *B* ont été dissociés; les autres groupes furent dessinés en position à côté les uns des autres. $\frac{1}{300}$.

PLANCHE VI.

Fig. 26. Cellules lépreuses après un traitement prolongé par l'acide osmique. *A* et *B* montrent une condition initiale et une condition avancée de ces cellules, qui se trouvent sur des lamelles dissociées du tissu intrafuniculaire d'un funicule de nerf. *C*, coupe à travers quelques-unes de ces cellules à forme fusiforme. Le scalpel en a enlevé les bouts et laisse pénétrer dans leur intérieur; l'on en voit le centre occupé par un liquide transparent, tandis qu'on voit la substance graisseuse tapisser la surface interne de la paroi de la vacuole. $\frac{1}{300}$

Fig. 27. Phase première de dégénération dans les cellules des lamelles d'un corpuscule de Pacini situé au bout de l'annulaire de n° 1. Ces cellules sont en train de se vacuoler. $\frac{1}{300}$.

Fig. 28. Phase plus avancée de dégénération dans un autre corpuscule de Pacini, provenant du même cas que figure 27. L'intérieur du corpuscule se compose d'un amas de cellules à vacuoles, lesquelles remplacent finalement l'organe. Ces deux préparations sont teintes par le pyrogallate de fer. $\frac{1}{300}$.

Fig. 29 et 30. Un corpuscule de Meissner simple et un corpuscule composé, pris de n° 1. L'évidence manque jusqu'ici d'un changement quelconque dans ces corpuscules à la surface palmaire des doigts dont les nerfs dorsaux avaient complètement dégénéré. $\frac{1}{600}$.

Fig. 31. Aspect général des débris d'un corpuscule de Meissner, provenant de l'annulaire de n° 1. A l'exception de trois ou quatre corps presque méconnaissables, tous les corpuscules y ont disparu, et cette figure ne donne qu'une idée incomplète de la masse amorphe. $\frac{1}{600}$.

Fig. 32 à 37. Représentent des nerfs traités par l'acide chromique, et montés en vernis. Ils montrent l'identité du cylindre-axe quant aux changements qu'il subit pendant la dégénération et la régénération dans la lèpre et dans la gangrene, changements qui

diffèrent cependant de ce qui a été décrit dans les lésions expérimentales. $\frac{1}{300}$

Fig. 32. Montre la condition du cylindre-axe qui traverse des segments inter-annulaires de dimensions et d'âges différents. *ea*, étranglement annulaire ; *sn*, noyaux des segments ; *ca* cylindre-axe. $\frac{1}{300}$.

Fig. 33. Empruntée à un cas de gangrène, montre le bout périphérique en spirale, *s*, d'un cylindre-axe, *ca*, qui est sur le point de pénétrer un segment récemment régénéré ; *ea*, étranglement annulaire. $\frac{1}{300}$.

Fig. 34. Terminaison périphérique de la portion centrale du cylindre-axe dans un nerf pris de la racine antérieure du plexus brachial de notre cas n° 1. *d*, point terminal du cylindre-axe; *s*, *s*, cylindre-axe retiré en spirale; *pim*, couche interne protoplasmique, fort distincte dans cette préparation. $\frac{1}{300}$

Fig. 35. Coupe transversale d'un funicule de nerf dans la gangrène, situé 5 *mm*. au-dessous de la ligne limitant la gangrène. *ac*, nerfs renfermant toujours des cylindres-axes ; *dca*, nerfs d'où le cylindre-axe a disparu ; *s*, nerf coupé au niveau d'une spirale semblable à *s*, figure 34; *pt*, tissu ou gaine périfuniculaire. $\frac{1}{300}$.

Fig. 36. Coupe transvervale de l'une des racines antérieures du plexus brachial de n° 1. *a*, *a* nerfs dont le cylindre-axe est encore intact; *b*, *b*, nerfs d'où le cylindre-axe a disparu. $\frac{1}{300}$.

Fig. 37. Coupe transversale du rameau dorsal de l'ulnaire de n° 2, d'où la plupart des nerfs ont disparu, et ont été remplacés par du tissu gélatineux. *b*, nerf d'où le cylindre-axe a disparu ; *s* nerf coupe au niveau d'une spirale ; *p*, préparation à l'acide chromique. $\frac{1}{300}$

Fig. 38. Coupe transversale du même nerf, presque au même endroit, traitée par l'acide osmique et montée en vernis. Figures 37 et 38 montrent l'aspect varié du même nerf traité respectivement par des solutions d'acide osmique et d'acide chromique. *vs*, vaisseau sanguin entouré de cellules lépreuses; *b*, nerfs qui se régénèrent et que l'on peut comparer à figure 7 ; *pt*, tissu périfuniculaire. $\frac{1}{300}$

NOTE

Le mémoire précédent fut écrit il y a trois ans; et comme il a été publié depuis des recherches sur la lèpre, nous désirions pouvoir, au moment de la publication de notre mémoire, parler des points nouveaux qui auraient été soulevés, et qui fussent de nature à modifier nos conclusions. Aucune modification n'est pourtant nécessaire, quoique des opinions contraires aux nôtres aient été publiées, entre autres, par MM. Déjérine et Leloir, dans une recherche anatomo-pathologique insérée dans ces *Archives* en novembre 1881. D'après leurs conclusions, la lèpre serait une maladie du système nerveux, tandis que, selon nous, les lésions nerveuses ne sont que les suites indirectes, et pour ainsi dire accidentelles, de la cause réelle de la maladie. Ces auteurs cherchent également à relier la maladie au système lymphatique, en disant qu'en certains points cette sorte d'infiltration (de cellules lépreuses) paraît suivre nettement les fentes lymphatiques du derme. Évidemment ils n'avaient pas vu notre mémoire déjà cité sur les lymphatiques dans la lèpre, où nous avons démontré très nettement, sur des préparations argentées, la rareté exceptionnelle de ces cellules au voisinage des lymphatiques. Nos conclusions à cet égard ont été confirmées par un comité spécial de la *Pathological Society*, nommé pour examiner nos préparations et pour voir si elles justifiaient les conclusions qui nous en avions tirées. Bref, nos recherches et nos conclusions n'ont avec celles de MM. Déjérine et Leloir presque rien de commun, et nous laissons au lecteur le soin de former sa propre opinion sur l'exactitude et la valeur de leurs conclusions et des nôtres.

Le mémoire de Hensen sur le *bacillus* de la lèpre publié dans le *Quarterly Journal of Microscopical science* en 1880 est important par rapport à l'étiologie de la maladie. Nous admettons l'exactitude de la description qu'il fait des cellules lépreuses traitées par la méthode devenue classique du violet méthyle, qui montre à l'intérieur de celles-ci des soi-disant *micrococci* et des *bacilli*. Mais si l'on entend par le mot, *micrococci*, des organismes spécifiques, voilà où nous ne sommes plus d'accord. Pour nous, le contenu granuleux de ces cellules lépreuses qui se colore en bleu par l'aniline n'est que le résultat de la dégénération ou de la régression du protoplasma de la cellule, comme on en voit une condition semblable dans d'autres cellules à l'état normal, et notamment dans les particules situées dans la couche granuleuse de l'épiderme, appelées éléidine par M. le professeur Ranvier, lesquelles se colorent de même en bleu. Encore plus intimement liés à ces soi-disant *micrococci* sont les granules minutieux que nous avons décrits

dans notre mémoire déjà cité sur la cellule adipeuse, comme se formant au sein de la cellule adipeuse pendant la régression due à la privation des aliments. Chez les rongeurs, on peut observer ces granules qui abandonnent, en grand nombre, le protoplasma des cellules vides de graisse que l'on trouve dans le mésentère auquel on n'a point touché, et on peut même les faire rentrer dans les cellules en donnant de la nourriture aux petits animaux affamés, mais autrement sains. Nous faisons observer que ces granules décrits par nous, lorsqu'ils ont été vus à la suite d'inoculations pathologiques de différents virus spécifiques, ont été bien des fois décrits par d'autres comme les organismes spécifiques propres à la maladie infectieuse induite chez ces animaux. C'est là cependant une notion entièrement dépourvue de base solide.

Nous ne sommes donc pas disposés à attacher de l'importance à la présence de ces *micrococci* ou à ces *bacilli* comme agents producteurs de la maladie, mais nous croyons, au contraire, qu'ils n'en sont que les produits. Nous avons déjà dit que les cellules lépreuses agissant comme des corps étrangers ou par suite de la compression qu'elles exercent, peuvent amener la dégénération de certains tissus, mais nous nions que les *micrococci* ou les *bacilli* qu'elles renferment aient une action spécifique quelconque propre à amener une dégénération des tissus. En voici un exemple frappant. Dans notre second cas de lèpre, bien que les nerfs dorsaux de la main fussent dégénérés, les nerfs de la surface palmaire étaient restés intacts. Dans nos préparations nombreuses à l'acide osmique de la pulpe des doigts, on trouve des exemples fort nombreux de fibres nerveuses nues qui se rendent à un corpuscule du tact, en traversant des gisements épais de cellules lépreuses immédiatement au-dessous de l'épiderme, sans que ces fibres nerveuses solitaires, traversant jusqu'à une longueur de trois segments interannulaires et entourées d'amas de *micrococci* ou de *bacilli*, soient jamais lésées ou altérées, comme cela serait certainement arrivé s'ils avaient pu exercer sur elles un effet spécifique délétère. En résumé, nous considérons ces corps comme produit et non comme cause de la maladie, et nous n'avons par conséquent rien à ajouter ni à retrancher aux conclusions auxquelles nous étions arrivés il y a trois ans, ainsi que nous les avons consignées dans notre mémoire.

RECUEIL DE FAITS.

I

CONTRIBUTION A L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA TUBERCULOSE LARYNGIENNE, ET EN PARTICULIER DE LA LÉSION DÉSIGNÉE SOUS LE NOM D'*ŒDÈME DE LA GLOTTE*, CHEZ LES TUBERCULEUX,

par les Drs **GOUGUENHEIM** et **BALZER**,

Médecins des hôpitaux.

Deux malades succombaient l'an dernier dans le service de l'un d'entre nous, à l'hôpital de Lourcine, l'une à un hydropneumothorax, et l'autre aux progrès d'une phtisie pulmonaire. La voix de la première était voilée depuis fort longtemps et à l'examen laryngoscopique, qui fut pratiqué avant l'explosion de l'accident qui emporta la malade, on constata l'existence d'une sorte de verrue blanchâtre située sur le bord libre de l'une des cordes vocales et qui empêchait leur affrontement. L'état général de la malade était excellent. Cette femme était entrée à l'hôpital pour se faire traiter d'accidents syphilitiques secondaires.

Notre deuxième malade présentait à l'examen laryngoscopique l'aspect que tous les auteurs décrivent encore, à tort selon nous, sous la rubrique d'œdème chronique de la glotte ou plutôt des replis aryténo-épiglottiques; on observait, en effet, une hypertrophie considérable de l'épiglotte et des replis aryténo-épiglottiques dont la couleur était rouge sombre. La malade, syphilitique depuis peu de temps, avait en même temps des excavations pulmonaires, la voix était rauque et s'éteignait de plus en plus; elle succomba à la cachexie tuberculeuse sans avoir

jamais présenté de signes de l'œdème de la glotte, autres que ceux fournis par l'examen laryngoscopique[1].

Il était intéressant de rechercher quelle était la texture de la petite tumeur du premier cas et en même temps d'examiner minutieusement le second cas, en raison de l'obstination qu'un grand nombre d'auteurs mettent encore à attribuer au processus de l'œdème ces tuméfactions si considérables de l'épiglotte et des replis aryténo-épiglottiques.

Pourtant le simple examen macroscopique ne peut dans ce cas laisser aucun doute. Si les replis aryténo-épiglottiques présentent une tuméfaction et un aspect translucide qui peuvent induire en erreur, d'autre part, leur rigidité, leur dureté sous le doigt, leur résistance à la coupe, ne peuvent laisser place au doute. La surface de section est nette et montre un tissu dense, ferme et sec, dont il ne s'écoule pas de sérosité. Les autres parties du larynx, épiglotte, cordes vocales supérieures et inférieures sont épaissies de la même manière et présentent des mamelons et des sillons plus ou moins profonds. L'épaississement de la muqueuse se poursuit jusque dans la trachée dont la muqueuse, de même que celle du larynx, offre çà et là des ulcérations superficielles.

Les cartilages paraissent partout normaux.

Comme on le verra, l'examen histologique a pleinement confirmé ces données de l'anatomie macroscopique. L'œdème ne tient qu'une place très contestable dans l'épaississement des tissus, tout entier dû à l'infiltration tuberculeuse.

Les pièces ont été examinées au laboratoire de l'hôpital Saint-Louis, après durcissement par la gomme et l'alcool, et coloration des coupes au moyen du picro-carminate.

1° *Épiglotte.*— Toute l'épaisseur de la muqueuse est envahie par la néoplasie tuberculeuse. Celle-ci paraît cependant plus ancienne dans les couches sous-épithéliales, ou, tout au moins, l'infiltration est là plus compacte, en sorte qu'il est impossible d'y retrouver des granulations bien délimitées, petites ou grosses. L'infiltration est partout continue,

[1] Dans un autre cas de sténose laryngée du même genre, survenue chez une vieille femme, l'un de nous a observé tous les signes classiques de l'œdème de la glotte, raucité de la voix devenue presque aphone, respiration très pénible, très bruyante dans les deux temps, et surtout dans l'expiration. Cette femme qui était entrée à l'Hôtel-Dieu, dans le service de M. Frémy, au mois de novembre 1881, présentait au moment de son arrivée une dyspnée paroxystique telle que l'on songea a la trachéotomie. Cet état spasmodique se calma au bout de quelques jours, et elle succomba à la cachexie tuberculeuse. Les poumons offraient d'ailleurs des lésions ulcéreuses étendues. Les lésions du larynx, au point de vue macroscopique et microscopique, étaient absolument identiques à celles qui ont été observées chez la femme de l'hôpital de Lourcine. C'est pour cela que nous n'avons pas cru devoir allonger inutilement ce travail, en rapportant l'observation de cette femme, dont l'histoire clinique a été recueillie par M. Delapersonne, interne du service.



faisant disparaître les tissus élastique et conjonctif, et oblitérant les vaisseaux. Les plus volumineux seuls restent perméables.

L'infiltration est constituée partout par de petites cellules rondes ou fusiformes qui forment une nappe continue et presque uniforme. En certains points, elles sont plus serrées et conglomérées autour d'un vaisseau oblitéré ou en voie d'oblitération. Le centre de ces agglomérations est souvent en voie de dégénérescence caséeuse évidente. On trouve en outre, çà et là, un certain nombre de cellules géantes disséminées dans la masse des cellules embryonnaires.

Sur la face antérieure de l'épiglotte, le revêtement épithélial est bien conservé; on ne le retrouve plus sur la face postérieure, mais il n'est pas vraisemblable que son absence soit due à une exulcération de la muqueuse. Il a été plus probablement le résultat de la décomposition cadavérique.

Les fibro-cartilages sont sains. Pourtant l'infiltration tuberculeuse arrive jusque dans leur périchondre. Elle pénètre entre les acini des glandes de l'épiglotte qu'elle isole les unes des autres. Cette région toutefois est relativement respectée; les glandes, les lobules graisseux, se retrouvent à peu près intacts, les vaisseaux sont perméables, et en certains points, le tissu conjonctif présente encore des faisceaux volumineux.

L'état des tissus est d'ailleurs variable suivant les points; à côté des glandes presque saines, on en voit d'autres dans lesquelles les espaces interacineux sont très distendus par l'accumulation des cellules embryonnaires, tandis que leurs cavités sont remplies en même temps de mucus ou même de débris d'épithéliums dégénérés.

2° *Replis aryténo-épiglottiques.* — Les lésions affectent dans leur épaisseur la même disposition que dans l'épiglotte. C'est dans leur partie superficielle qu'elles atteignent leur plus haut degré d'intensité.

(*a*) *Muqueuse.* — Il est inutile de rechercher la granulation tuberculeuse isolée dans l'épaisseur de la muqueuse. car on ne l'y trouve point. On se trouve en présence d'une infiltration tuberculeuse en nappe, dans laquelle émergent de distance en distance des cellules géantes. Celles-ci se trouvent entourées d'une masse composée de cellules embryonnaires rondes ou fusiformes, dans laquelle le tissu conjonctivo-élastique normal a complètement disparu presque partout.

On retrouve facilement toutefois la disposition des éléments caractéristiques de la tuberculose. En certains points, les cellules sont groupées de manière à former des masses arrondies plus ou moins régulières. Le centre de ces masses, qui ne sont autre chose que de gros tubercules, est constitué par des cellules qui se colorent mal sous l'influence du picro-carminate d'ammoniaque et prennent seulement une teinte jaunâtre, indice du travail de dégénérescence de leur protoplasma et de leur noyau.

Ces cellules sont rondes et petites, ou bien plus volumineuses, irré-

gulières, anguleuses; elles sont ordinairement très granuleuses. Au milieu d'elles on trouve fréquemment une cellule géante, plusieurs quelquefois, ou encore un vaisseau oblitéré ou en voie d'oblitération par prolifération des cellules de la couche interne. A la périphérie de ce groupe de cellules qui constitue le follicule tuberculeux, on trouve une couche plus ou moins épaisse formée de cellules embryonnaires rondes et fusiformes, fortement colorées par le carmin, et au milieu desquelles un certain nombre de vaisseaux restent perméables. En résumé, partout dans la muqueuse on ne trouve que de gros tubercules avec leurs cellules géantes centrales entourées d'éléments en voie de dégénération, et une zone embryonnaire à la périphérie. Souvent plusieurs follicules sont compris dans cette zone dont l'étendue est indéterminée dans les points où les tubercules sont confluents. Cela est le cas pour tout le derme de la muqueuse ; nous ne voyons nulle part des lésions pouvant se rapporter à l'œdème; il s'agit seulement d'une infiltration uniforme de tubercules plus ou moins volumineux, cohérents et soudés les uns aux autres par les zones de cellules embryonnaires qui les enveloppent.

(*b*) *Couches profondes.*—S'il existe des lésions pouvant se rapporter à l'œdème, c'est plutôt à la périphérie de l'infiltration tuberculeuse, et, par conséquent, au-dessous du derme de la muqueuse, qu'il faut les chercher. Là, en effet, on voit que les cellules fixes du tissu conjonctif se présentent, comme dans l'œdème, tuméfiées, déformées, arrondies au lieu d'être fusiformes. Mais, d'autre part, il ne s'agit pas là seulement d'un œdème; en même temps que cette tuméfaction, on note presque partout la multiplication des cellules. Il y a plus que de l'œdème, il y a une inflammation périthuberculeuse bien évidente, se traduisant par la multiplication des cellules du tissu conjonctif, de même que dans le poumon on observe autour des tubercules la prolifération de l'épithélium alvéolaire, dite pneumonie catarrhale ou desquamative. Comme dans le poumon, la gêne circulatoire qui résulte de la présence des tubercules favorise ce processus et donne lieu à de l'œdème interstitiel.

D'ailleurs, la couche sous-muqueuse contient elle-même des tubercules. C'est même là qu'on peut voir le plus nettement des granulations isolées, engainant les vaisseaux de place en place. Elles sont surtout développées autour des vaisseaux de moyen calibre; la plupart des gros vaisseaux sont perméables et sains. Les granulations se présentent, du reste, avec des caractères typiques sur lesquels il est inutile d'insister : centre formé de cellules granuleuses avec une ou deux cellules géantes, cellules embryonnaires plus ou moins volumineuses à la périphérie.

Ces granulations n'existent pas seulement autour des vaisseaux ; nous en avons vu plusieurs qui s'étaient spécialement développées dans *la gaine des nerfs*, de manière à les envelopper étroitement.



D'une manière générale, on peut dire que, malgré la présence de ces granulations disséminées, les lésions d'ordre congestif et inflammatoire dominent dans toute cette partie des replis aryténo-épiglottiques.

Les *glandes* présentent aussi des altérations diverses. Des granulations se sont développées à leur périphérie ou dans leur épaisseur; le tissu conjonctif interacineux est tantôt sclérosé, tantôt infiltré de jeunes éléments cellulaires. Les acini glandulaires participent aux lésions, les parois des culs-de-sac sont fréquemment épaissies par la prolifération des cellules embryonnaires, leurs cavités sont remplies de mucus mélangé de débris d'épithélium et de noyaux; parfois même le cul-de-sac entier est envahi par la prolifération des éléments embryonnaires et participe à la néoformation tuberculeuse.

Ici donc, comme dans les autres points, on observe des lésions inflammatoires périfuberculeuses dont la spécificité se traduit souvent par l'aspect granuleux des éléments néoformés.

Dans les deux cas étudiés, les *cartilages laryngiens* ne participaient que faiblement au processus. Seul, le périchondre était épaissi, envahi par des cellules embryonnaires; nulle part, les noyaux ne nous ont paru anormalement multipliés dans les capsules du tissu cartilagineux.

Les altérations des *muscles* sont plus nettes; leurs faisceaux sont cloisonnés souvent par un tissu conjonctif fibreux qui comprime et détruit leurs fibres. Dans le voisinage des granulations, ce sont des cellules embryonnaires que l'on voit ainsi dissociant les fibres musculaires.

Des altérations absolument identiques à celles du larynx s'observent dans la *trachée-artère*, les granulations tuberculeuses cependant ne sont que disséminées dans la muqueuse et ne forment pas une infiltration continue. Les altérations inflammatoires sont aussi moins accusées. Les cartilages sont sains; mais il faut remarquer que des granulations tuberculeuses disséminées se retrouvent encore dans l'enveloppe fibreuse extérieure de la trachée.

Il résulte de cet examen;

1° Que l'infiltration tuberculeuse constitue à elle seule presque tout le tissu pathologique.

2° Que l'œdème ne joue qu'un rôle absolument insignifiant et tout à fait accessoire dans la formation de ces masses néoplasiques, et que là même où l'on constate les caractères d'un processus pouvant peut-être se rapporter à l'œdème, il se trouve intimement associé au processus tuberculeux.

L'infiltration séreuse de l'œdème ne trouve, pour ainsi dire, pas de place dans ces tissus lardacés, solides, qui se sont substitués à la trame conjonctivo-élastique normale de la muqueuse laryngienne. L'analyse histologique en montre la disparition presque complète. En exami-

nant des coupes colorées par l'éosine à l'alcool dans la potasse à 40 0/0, nous avons pu constater que partout où les tubercules se sont formés, les fibres conjonctives et élastiques ont disparu. On n'en voit plus que dans le tissu sous-muqueux, au voisinage des fibro-cartilages.

Il paraît donc bien évident que c'est dans la muqueuse que *débute* l'infiltration tuberculeuse; elle y forme bientôt une nappe continue qui l'envahit peu à peu dans toute son épaisseur. Dans la couche sous-muqueuse, des granulations isolées sont jetées çà et là, enveloppant les vaisseaux volumineux de cette région et compromettant ainsi la nutrition des fibro-cartilages sous-jacents. Les altérations marchent de la superficie vers la profondeur et la tuberculose du larynx doit franchir ces trois étapes successives : 1° infiltration tuberculeuse du derme de la muqueuse ; 2° envahissement du tissu sous-muqueux, destruction des glandes, oblitération des vaisseaux ; 3° enfin, ulcération des tissus infiltrés et nécrose des cartilages.

Il nous paraît important aussi de mettre en relief dans cet examen les *altérations des nerfs* du larynx. Les filets nerveux si nombreux dans le tissu sous-muqueux de l'épiglotte et des replis aryténo-épiglottiques, sont presque toujours le siège de lésions d'ordres divers : ils sont engainés par des granulations plus ou moins volumineuses qui les compriment et qui altèrent nécessairement leur nutrition. Nous avons vu aussi le névrilème de nerfs plus importants tantôt épaissi et sclérosé, tantôt envahi dans toute son épaisseur par des cellules embryonnaires qui prolifèrent jusqu'à l'intérieur de la gaine. Ces *périnévrites tuberculeuses* qui, dans certains cas, doivent sans nul doute acquérir une importance encore plus grande, nous expliquent les spasmes et les douleurs si vives spontanées ou provoquées, qu'éprouvent parfois les malades. Bien plus, elles peuvent encore nous donner la raison de ces paralysies des muscles du larynx sur lesquelles l'attention a été vivement appelée dans ces derniers temps, et qui ne peuvent pas toujours être expliquées par des compressions nerveuses exercées à distance par les ganglions tuberculeux ou par les cartilages nécrosés.

Comme on le voit, l'examen que nous venons de rapporter, confirme les conclusions de l'excellent travail de Doléris paru en 1878 dans les *Archives de physiologie*. Nous admettons comme Doléris que l'œdème de la glotte proprement dit est un accident rare dans la tuberculose du larynx; c'est à tort que les auteurs classiques ont décrit sous ce nom la sténose glottique résultant de l'infiltration tuberculeuse.

Nous ne dirons que quelques mots de l'examen du *premier larynx*, examen qui nous met en présence d'un mode de guérison probable de la laryngite tuberculeuse circonscrite. La tumeur, en effet, ne se trouvait constituée que par du tissu fibreux très serré. Il nous a paru très



légitime d'admettre là une forme de guérison de la tuberculose (évolution fibreuse). Cette conclusion se trouve corroborée par ce fait qu'au-dessous de la corde vocale inférieure, il existait des granulations tuberculeuses récentes, à l'état embryonnaire. La tuberculose avait évolué chez cette malade avec une grande lenteur; les lésions pulmonaires étaient encore très limitées lorsque le pneumothorax survint tout à coup. Cette marche particulière, la persistance du bon état général pendant longtemps, rendent admissibles l'amélioration du processus local et la guérison de la muqueuse laryngée par évolution fibreuse.

II

SUR LA PRODUCTION DE LA TOUX PAR LES EXCITATIONS DE LA MEMBRANE MUQUEUSE DU LARYNX,

par M. **A. VULPIAN.**

J'ai été amené, dans mon cours de cette année, à répéter les expériences faites par divers physiologistes sur le mécanisme de la toux. Je ne veux parler ici que de ce qui concerne les points du larynx dont l'excitation provoque la toux. Mes expériences ont été faites sur des chiens. On les éthérisait, puis on pratiquait une incision longitudinale de la peau sur la ligne médiane de la région antérieure du cou : cette incision commencée au-dessus de l'os hyoïde était prolongée par en bas jusqu'à deux ou trois centimètres au-dessous du cartilage cricoïde. On sectionnait en travers les muscles thyro-hyoïdiens et la membrane thyro-hyoïdienne. On pouvait saisir alors l'épiglotte et la renverser en dehors. Il était facile, dans ces conditions, d'avoir sous les yeux l'ouverture supérieure du larynx et les cordes vocales. La section de l'os hyoïde facilitait encore les observations.

Les excitations ont été faites après le réveil des animaux, soit à l'aide d'une sonde en gomme ou d'une sorte d'aiguille à extrémité mousse, soit au moyen de courants faradiques.

Les résultats obtenus ont été moins nets, sous certains rapports, que ceux qui ont été constatés par M. O. Kohts[1]. Ainsi, je n'ai jamais

[1] O. Kohts. *Untersuchungen über den Husten* (Virchow's Archiv, T. LX, 1874, p. 191 et suiv.).

pu provoquer des secousses de toux en excitant soit les replis aryténo-épiglottiques, soit les replis glosso-épiglottiques. Mais j'ai vérifié maintes fois le fait qu'il a signalé, à savoir que l'excitation des bords libres des cordes vocales proprement dites ne détermine point la toux, tandis que ce phénomène se manifeste lorsqu'on excite la membrane muqueuse de l'espace inter-aryténoïdien.

Tous les points de cet espace ne sont pas doués au même dégré de cette sensibilité particulière, ou, en d'autres termes, ils ne sont pas tous aptes à susciter les secousses réflexes de toux, lorsqu'ils sont excités de la même façon, et c'est pour établir ce fait que j'écris cette courte note.

Si l'on touche avec un instrument mousse la région postérieure de l'espace inter-aryténoïdien, l'animal reste impassible le plus souvent. On peut même frotter la membrane muqueuse en ce point avec cet instrument, sans provoquer la toux. Les résultats sont négatifs aussi, en général, lorsqu'on touche la membrane muqueuse qui revêt la partie basilaire antérieure des cartilages aryténoïdes, en avant de la région postérieure de l'espace inter-aryténoïdien. Au contraire, dès qu'on touche, du côté droit ou du côté gauche, le point où le cartilage aryténoïde se termine et où commence la véritable corde vocale, une secousse de toux se produit. Ce point n'a, semble-t-il, que deux ou trois millimètres d'étendue d'arrière en avant et il est situé plutôt sur la partie terminale antérieure du cartilage aryténoïde que sur la corde vocale elle-même.

Le procédé opératoire mis en usage m'a permis de constater que l'excitation mécanique de la membrane muqueuse qui revêt les ventricules du larynx ne provoque pas la toux et qu'on ne la détermine pas non plus en excitant de la même façon les parties sus-glottiques et sous-glottiques du larynx. En outre, comme l'ont vu les expérimentateurs qui ont étudié cette question, les excitations de la membrane muqueuse de la trachée, pratiquées à l'aide d'une sonde qu'on introduit entre les cordes vocales, ne provoquent généralement pas la toux. Il faut faire pénétrer la sonde jusqu'à la bifurcation de la trachée pour obtenir constamment des effets de ce genre.

Les excitations faradiques de la membrane muqueuse du larynx ont donné les mêmes résultats : elles n'ont produit la toux à coup sûr que lorsqu'elles portaient sur le point dont la situation vient d'être indiquée.

Si l'on soumet à ces mêmes excitations mécaniques ou faradiques le larynx d'un chien chez lequel on a fait, au préalable, une injection intra-veineuse de quelques centigrammes de chlorhydrate de morphine, on ne provoque point de secousses de toux.

Les mouvements du larynx, pendant les secousses de toux, offrent des caractères constants dans ces expériences. Je ne signalerai qu'une des particularités de ces mouvements. Lorsqu'on soumet à une excitation instantanée le *point sensible* de la membrane muqueuse du larynx,

les cordes vocales se rapprochent aussitôt et une brusque secousse de toux se produit; les lèvres de la glotte s'écartent sous l'influence de la poussée de l'air, puis elles se rapprochent de nouveau vivement, avant de revenir à leur écartement normal. Il m'a paru que ce double mouvement de resserrement de la glotte, lors de chaque secousse de toux, peut donner l'explication du double bruit qui se produit si souvent chez l'homme dans les secousses isolées de toux ; c'est-à-dire du bruit fort correspondant au début de l'expulsion brusque de l'air sous l'effort de la toux et du bruit plus faible et autrement timbré qui se fait entendre fréquemment à la fin de cette expulsion.

J'ai examiné à l'aide du microscope la membrane muqueuse du larynx au niveau des cordes vocales et au niveau de la partie contiguë des cartilages aryténoïdes. Dans cette dernière région la membrane muqueuse est bien plus richement innervée que dans la première; mais je n'ai pas constaté de disposition spéciale des fibres nerveuses, en rapport avec l'impressionnabilité toute particulière du point où les excitations mécaniques ou faradiques de la membrane muqueuse déterminent invariablement des secousses de toux.

M. Kohts cite R. Meyer comme ayant attribué, en grande partie, à l'inflammation de la membrane muqueuse des replis inter-aryténoïdiens les fortes secousses de toux qui se produisent dans les affections syphilitiques ou tuberculeuses du larynx et notamment la toux de la coqueluche. Il y aurait à rechercher si, sous ce rapport, la région dont les excitations sont si puissantes pour provoquer la toux joue un rôle prédominant dans ces divers cas morbides.

III

DOSAGE COMPARATIF DE LA FIBRINE DANS LE SANG ET DANS LA LYMPHE,

Par MM. **G. HAYEM** et **FÉRY**.

On a fait un assez grand nombre de dosages des principaux éléments constitutifs de la lymphe. Dans un certain nombre de cas on a rapproché des résultats obtenus sur la lymphe ceux qui ont été fournis par l'analyse du chyle. Mais les analyses comparatives de la lymphe

et du sang sont encore peu nombreuses. Il nous paraît donc intéressant de publier, à titre de renseignement, les chiffres que nous avons obtenus en faisant le dosage comparatif de la fibrine contenue dans le sang et dans la lymphe pure d'un même animal.

Voici d'abord quelques chiffres empruntés à divers auteurs [1].

Fibrine pour 1,000 p. de lymphe.	Auteurs.	Animaux.
1,90	Gmélin.	Cheval.
3,30	Leuret et Lassaigne.	id.
0,40	Geiger.	id.
2,50	Tiedemann et Gmelin.	Cheval tué après 24 h. de jeûne.
0,08	Wurtz.	Cheval tué après 30 jours d'abstinence.
1,20	Rees.	Ane.

Dosages comparatifs de la fibrine dans le sang et la lymphe.

Auteurs.	Animal.	Liquide.	Fibrine pour 1,000.
C. Schmidt [2].	Cheval.	Sang.	3,310
—	—	Lymphe.	2,17
H. Beaunis [3].	?	Plasma sangin.	8,06
—	—	Plasma lymphatique	2,18

Notre analyse a été faite sur un cheval que M. Barrier, professeur à l'école vétérinaire d'Alfort, a bien voulu mettre à notre disposition. Cet animal, fatigué et épuisé, s'était reposé une quinzaine de jours à Alfort avant de servir à nos expériences.

Le sang a été pris dans la jugulaire externe, la lymphe dans un des lymphatiques satellites de la carotide.

[1] *Voir Traité de chimie physiologique*, par Gorup-Besanez, trad. franç., t. I. p. 549; et *Traité de physiologie comparée des animaux domestiques*, par Colin, t. II, p. 149.

[2] *Voir* Gorup-Besanez, *loc. cit.*, p. 553.

[3] H. Beaunis, *Traité de physiologie humaine*, t. I, p 326.



Le sang contenait pour 1,000 p.	2,585 de fibrine	
La lymphe »	0,526 »	

On voit que les résultats obtenus jusqu'à présent sont discordants. Il serait intéressant de reprendre ces recherches en tenant compte de l'alimentation des animaux et en prenant les liquides à analyser aux divers moments de la digestion.

Société d'imp. Paul Dupont. Paris, 41, rue J.-J.-Rousseau. 77.8.82. — Le Gérant : G. Masson.

ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

SUR LES PERFECTIONNEMENTS LES PLUS RÉCENTS APPORTÉS AUX APPAREILS HÉMOCHROMOMÉTRIQUES ET SUR DEUX NOUVEAUX HÉMOCHROMOMÈTRES,

par L. MALASSEZ.

(Travail du laboratoire d'histologie du collège de France).

PREMIÈRE PARTIE.

Hémochromomètre Malassez modifié. — Ancien hémochromomètre, ses défauts. — Principe du nouvel hémochromomètre. — Mélangeur. — Cuve-étalon. — Solution picrocarminée étalon : sang et solution pris comme type, procédé employé pour le dosage de l'hémoglobine, rapports entre la richesse en hémoglobine et la capacité respiratoire, fabrication de la solution picrocarminée. — Cuve prismatique d'analyse, graduation millimétrique et table, graduation chromométrique, position de l'index. — Rapprochement des teintes à comparer et grossissement. — Éclairage. — Transformation des anciens hémochromomètres. — Dispositif des nouveaux. — Mode d'emploi. — Degré d'exactitude : défauts de construction, conservabilité de l'étalon, erreurs personnelles.

Depuis mon mémoire « sur les diverses méthodes de dosage de l'hémoglobine et sur un nouveau colorimètre[1] », MM. Quincke en Allemagne, Gowers en Angleterre, Bizzozero en Italie

[1] *Archives de physiologie*, 1877, p. 1.

ont imaginé des appareils chromométriques destinés à évaluer la quantité d'hémoglobine du sang. J'ai moi-même complètement transformé mon hémochromomètre, et j'ai essayé d'approprier aux études hématologiques le colorimètre Duboscq-Laurent. Il m'a paru utile de décrire tous ces nouveaux appareils, et de faire pour la coloration du sang ce que j'avais précédemment fait pour la numération des globules [1]. La colorimétrie du sang a, en effet, une importance au moins égale à celle de la numération; et de tous les procédés de dosage de l'hémoglobine c'est le plus simple, le plus pratique, tout en étant susceptible d'atteindre une précision bien suffisante. Je laisserai de côté la méthode décolorimétrique récemment préconisée par Quinquaud, ainsi que les méthodes spectroscopiques et spectrophotométriques, lesquelles s'écartent un peu de mon sujet.

1° Hémochromomètre Malassez modifié.

L'hémochromomètre que j'ai imaginé et mis à l'essai en 1872-73, présenté à la *Société de biologie* en octobre 1876, et décrit plus complètement dans les *Archives de physiologie* en janvier 1877, a pour but, je le rappelle brièvement, de comparer une solution du sang à examiner, solution de titre et d'épaisseur déterminés, à une échelle colorimétrique formée par une gelée picrocarminée enfermée dans une cuve prismatique en forme de coin très allongé. D'après le point de la cuve qui reproduit la teinte de la solution sanguine, on juge du pouvoir colorant du sang examiné et, partant, de sa richesse en hémoglobine.

Cet appareil se compose d'un large écran percé de deux orifices circulaires. Derrière l'un d'eux se place le réservoir d'un mélangeur Potain, réservoir qui, pour cet usage, est à faces parallèles et dans lequel se trouve la solution sanguine à examiner. Derrière l'autre orifice est le prisme coloré; il est placé sur un chariot que l'on fait monter ou descendre à l'aide d'un bouton commandant une crémaillère; il présente ainsi

[1] *Archives de physiologie*, 1880, p. 377.

des parties plus ou moins épaisses et, partant, plus ou moins colorées.

En placant un tel appareil entre le jour et soi, et en faisant mouvoir le prisme coloré dans un sens ou dans l'autre, on conçoit qu'on puisse arriver à reproduire l'intensité de teinte que présente la solution sanguine examinée. Et, comme le prisme se meut devant une aiguille fixe et qu'il porte une échelle graduée, on peut noter la division qui se trouve devant l'aiguille, puis, en se reportant à une table, obtenir la richesse en hémoglobine du sang examiné.

La graduation de l'échelle avait été établie en introduisant successivement dans le réservoir du mélangeur une série de solutions sanguines très exactement titrées, et en déterminant la position qu'il fallait donner au prisme pour reproduire la teinte de chacune d'elles. Quant aux valeurs des degrés en hémoglobine, elles avaient été fixées en cherchant à quel degré de l'appareil ainsi gradué correspondait un sang dont on avait analysé la richesse en hémoglobine par le procédé de la mesure de la capacité respiratoire (procédés de Gréhant et Quinquaud[1]). La valeur en hémoglobine de ce degré étant établie, il avait été facile de calculer celle des autres degrés, puisqu'ils correspondaient à des solutions de titre connu.

Quoique cet appareil ait eu tel quel beaucoup de succès, il présentait encore certains défauts de construction, certaines difficultés d'application que j'ai tenu à faire disparaître.

1° Le mélangeur avec son réservoir à glaces parallèles constituait un instrument fragile, il arrivait fréquemment que les glaces se décollaient ; si la boule agitatrice était conservée, il suffisait de recoller les glaces ; mais si elle était égarée, la graduation de l'appareil ne pouvait plus servir et il fallait la recommencer à nouveau, ce qui n'était pas toujours facile. Après divers essais plus ou moins heureux, j'en étais arrivé à dédoubler l'appareil, pour ainsi dire, à avoir d'une part

[1] Gréhant. Recherches comparatives sur l'absorption des gaz par le sang. Dosage de l'hémoglobine. (*C. rend. Acad. sc.*, 1872, t 75, p. 495).

Quinquaud. Sur un procédé de dosage de l'hémoglobine dans le sang. (*C. rend. Acad. sc.*, 11 août 1873, t. 76, p. 1489.)

un mélangeur plus simple et plus solide (je le décrirai plus loin), et de l'autre une petite cuve en cuivre dans laquelle étaient serties les glaces parallèles, et qui devait servir pour l'examen chromométrique.

2° La cuve prismatique dans laquelle était la matière colorante était également peu solide, il arrivait aussi que les glaces qui la composaient se décollaient par places ; de là, des bulles d'air qui pénétraient dans la gelée glycérinée et qui, si elles se répandaient dans des parties servant à l'examen, gênaient considérablement la comparaison des teintes. J'avais obvié à cet inconvénient en remplaçant les glaces latérales par des plaques d'ivoire qui, réunies l'une à l'autre par des vis, maintenaient solidement entre elles les glaces inclinées.

3° Dans l'analyse du sang qui m'avait servi de base pour donner aux divers degrés de l'échelle colorimétrique leurs valeurs respectives en hémoglobine, j'avais admis que 1 gramme d'hémoglobine est capable d'absorber $2^{cc},08$ d'oxygène. Or, nous verrons plus loin que pour l'hémoglobine du chien, c'est elle qui nous sert de terme de comparaison, cette quantité d'oxygène est manifestement trop forte et n'est, en moyenne, que de 1,67. Pour corriger cette source d'erreur, il m'avait suffi de refaire ma table sur cette nouvelle base.

4° Enfin, le prisme coloré étalon ne reproduisait pas toujours la teinte de la solution sanguine examinée ; de là, des incertitudes souvent très grandes dans la position à donner au prisme, et la possibilité d'erreurs parfois assez considérables. J'avais eu le soin de signaler ce défaut lorsque j'ai fait connaître mon appareil, et j'avais indiqué le moyen de l'atténuer. Il me paraît utile de revenir sur tous ces points, afin de bien faire comprendre la transformation complète que j'ai dû faire subir à mon hémochromomètre pour arriver à supprimer complètement ce défaut qui ne tient pas comme les précédents au dispositif instrumental choisi, mais au principe même de l'appareil.

Ainsi que je l'ai dit, on peut toujours, à l'aide du picrocarminate, reproduire très exactement la couleur d'une solution sanguine donnée ; toutefois, cela n'est vrai que si l'on ne modifie pas l'épaisseur des solutions comparées. Si on fait

varier leur épaisseur de la même façon, les intensités de coloration resteront égales de part et d'autre, car elles varient proportionnellement aux épaisseurs ; mais les qualités de coloration qui étaient semblables ne le seront plus, les solutions picrocarminées deviennent plus jaunes que les sanguines quand on augmente les épaisseurs, plus rouges quand on les diminue. Il en résulte que les prismes étalons, étant colorés au picrocarminate, ne peuvent reproduire la coloration d'une solution sanguine que dans une assez courte étendue de leur hauteur. En deçà et au delà, la qualité de ton n'est plus la même, en sorte que si l'on est amené à faire des comparaisons dans ces régions, il faut faire abstraction de cette qualité de ton, pour s'occuper uniquement de la valeur de ton, la seule chose importante dans l'espèce; or, je le répète, quand les couleurs sont par trop divergentes, c'est là une réelle difficulté.

Pour obvier à cet inconvénient, j'avais recommandé de faire des solutions plus faibles avec les sangs riches, plus fortes avec les sangs pauvres, de façon que la comparaison eût toujours lieu dans la zone favorable du prisme. C'est là un excellent moyen, comme j'ai pu m'en assurer[1]. Cependant il est des personnes qui sont encore arrêtées par les quelques différences de teinte qu'on observe. De plus, il peut arriver qu'ayant fait une première solution de sang, laquelle ne se trouve pas convenable, il soit très difficile et souvent impossible de s'en procurer une autre, en sorte que l'on se trouve placé à nouveau dans de mauvaises conditions d'examen. Dans mes expériences, je m'étais mis à l'abri de ces dangers, soit en me servant de plusieurs mélangeurs et en faisant

[1] Dans certains appareils qui ont été lancés dans le commerce, les prismes étaient colorés avec si peu de soin qu'il était presque impossible de s'en servir, quelque solution que l'on fasse. C'est pourquoi sans doute, certaines personnes ont accusé l'hémochromomètre d'erreurs considérables, elles étaient tombées sur de tels prismes, alors que d'autres, plus heureuses dans leur achat, vantaient son exactitude relative. Quand on possède un prisme convenable et qu'on prend toutes les précautions que j'ai indiquées, on obtient des résultats très concordants ainsi que je m'en suis assuré autrefois en faisant des solutions de sang différemment titrées que j'examinais ensuite avec l'appareil ; ainsi que je l'ai vérifié tout dernièrement encore en comparant mes résultats avec ceux qui m'étaient donnés par M. Grehant analysant le même sang au moyen de la pompe à gaz.

d'emblée des solutions sanguines de titres divers, soit en ayant à ma disposition deux prismes étalons : l'un, plus jaune, destiné à l'examen des solutions peu colorées; l'autre, plus rouge, pour celles qui le sont davantage. Mais, il faut bien l'avouer, tous ces procédés ne sont que des palliatifs et ont l'inconvénient de rendre la méthode moins pratique; aussi ai-je préféré, revenant à une des idées que j'avais eues autrefois, refaire mon hémochromomètre sur une autre base[1].

Si, comme nous venons de le voir, il est impossible d'obtenir avec le picrocarminate un étalon qui par de simples changements d'épaisseur reproduise exactement la teinte des diverses solutions sanguines qu'on a à examiner, on peut toujours se procurer une solution picrocarminée, qui ait et la qualité et l'intensité de coloration d'une solution sanguine donnée. On peut donc prendre une telle solution comme étalon, du moment qu'on ne touche pas à son épaisseur. Ce sont alors les solutions sanguines dont il faut faire varier l'épaisseur, de façon qu'elles reproduisent la teinte étalon et qu'on juge par-là leur degré colorimétrique. Il est bien évident qu'avec un chromomètre basé sur ce principe, nous n'aurons plus à redouter de divergences dans la qualité de coloration; puisque les qualités de coloration ne seront divergentes que tant qu'il n'y aura pas égalité d'intensité, et qu'aussitôt les intensités rendues égales, les qualités de coloration le seront aussi. Les petites différences que des yeux exercés pourraient encore constater ne sont vraiment pas assez considérables pour gêner l'examen et le rendre incertain. Pour obtenir un tel résultat, il fallait donc placer la solution picrocarminée étalon à la place du réservoir du mélangeur et la solution sanguine dans la cuve prismatique; il fallait en un mot renverser l'ancien hémochromètre; cela m'a amené à modifier bien des détails du dispositif ancien.

[1] Cependant, si l'on arrivait à trouver le moyen d'imiter exactement les solutions sanguines, ou celui de les conserver sans que leur couleur s'altère, il serait préférable de revenir aux dispositions anciennes qui sont les plus commodes. J'ai pu m'en convaincre à plusieurs reprises en me servant d'une cuve-étalon dans laquelle j'avais mis une solution sanguine titrée (solution au 100° de sang à 10 0/0 d'hémoglobine). Malheureusement je ne suis arrivé à conserver ces solutions guère plus d'une semaine.

1° *Mélangeurs.* — On aurait pu à la rigueur se servir des anciens mélangeurs, mais il aurait fallu rejeter la partie du liquide qui se trouve dans la longue portion de l'appareil, sans quoi, les solutions eussent été non pas au 100e mais au 101e; en effet la capacité du tube de prise étant égale à 1, celle du réservoir à 100, la capacité totale se trouve être de 101 par conséquent il est évidemment préférable d'employer des mélangeurs appropriés aux nouveaux besoins de la méthode. L'examen de la solution sanguine ne devant plus se faire dans le réservoir des mélangeurs, il était inutile que celui-ci fût à glaces parallèles; le brassage de la solution pouvant s'opérer dans la cuve d'analyse, il n'était plus nécessaire que le réservoir contînt une boule agitatrice; le mélangeur s'est ainsi trouvé réduit à une simple pipette graduée, instrument de construction plus facile et de solidité plus grande.



Fig. 1.

Enfin, pour n'avoir pas la peine d'avoir à rejeter le liquide qui reste dans le tube et qui mélangé à celui du réservoir donnerait des mélanges au 101e, la capacité totale au lieu d'être égale à 101, est égale à 100 seulement. Puis l'on a donné au tube de prise, une capacité égale à 2, ce qui permet d'obtenir d'emblée des solutions à 2 0/0 ou au 50e. Ce tube est du reste divisé en deux parties égales, et sa moitié inférieure subdivisée également en deux parties; en sorte que l'on peut obtenir comme avec les anciens appareils, des solutions à 1 0/0 ou au 100e, et des solutions à 1/2 0/0 ou au 200e. Ces solutions au 50e, au 100e et au 200e, paraissent répondre aux divers besoins de la pratique.

2° *Cuve-étalon.* — La cuve destinée à recevoir la solution picrocarminée, cuve-étalon, doit remplir plusieurs conditions elle doit présenter entre les glaces parallèles une épaisseur,

la même pour toutes, elle doit pouvoir se fermer hermétiquement et solidement, elle doit être d'une substance n'altérant pas le picrocarminate, comme le fait le cuivre, par exemple. Voici la construction qui m'a paru répondre le plus simplement à ces *desiderata.* D'un tube de 7 à 8 millimètres de diamètre intérieur et de 2 à 3 millimètres d'épaisseur, on détache un anneau, qui, après avoir été bien dressé sur les deux faces, doit avoir 5 millimètres, de hauteur. Deux disques de glace sont appliqués sur chacune des faces de l'anneau et constituent l'un le fonds, l'autre le couvercle de la cuve. Puis pour empêcher que ces disques ne se décollent comme le font ceux de l'ancien mélangeur, la cuve une fois fermée est placée dans une petite boîte cylindrique en cuivre, dont le fonds et le couvercle sont percés d'une ouverture diaphragmatique de 7 millimètres environ. Le couvercle, en se vissant sur le fonds, détermine une pression sur les deux faces de la cuve en verre et maintient solidement appliquées les deux glaces contre l'anneau.

3° *Solution picrocarminée-étalon.* — La solution picrocarminée destinée à être déposée dans la cuve-étalon, doit reproduire exactement la couleur d'une solution sanguine donnée. Il nous faut donc indiquer successivement quel sang, et quel titre de solution ont été choisis, comment on peut se les procurer, comment on peut en reproduire un fac-simile avec le picrocarminate.

Pour faire cette solution-type, je me suis servi de sang de chien de préférence à tout autre ; on se le procure facilement et l'on a déterminé avec soin la composition de son hémoglobine et les quantités d'oxygène quelle peut absorber, notions dont nous allons avoir besoin. Cependant ce choix peut prêter à des objections et à des confusions que je dois prévenir. En effet, l'hémoglobine n'étant pas complètement identique chez tous les animaux, il est évident que notre étalon ne peut donner des résultats absolus que pour le sang de chien, et que l'on ne peut en conclure du chien à l'homme ou à un animal quelconque. Trouvant par exemple avec notre appareil qu'un sang humain a une richesse en hémoglobine de 14 0/0, on ne peut dire qu'il contient 14 0/0 d'hémoglobine humaine ;

mais cela signifie qu'il a une couleur égale à celle d'un sang de chien contenant 14 0/0 d'hémoglobine. Ce n'est donc pas une mesure absolue que donnera l'appareil, mais une mesure relative. Pour avoir des valeurs rigoureusement absolues, il faudrait établir autant d'étalons spéciaux qu'il y a de sang d'espèces différentes à examiner; ce qui serait impossible actuellement, les analyses d'hémoglobine n'ayant été faites que sur un petit nombre d'animaux. Mais quand même ce serait possible, on ne gagnerait rien à cette manière de procéder; car si l'on voulait comparer à ce point de vue les diverses espèces animales il faudrait bien prendre l'une d'elles comme terme de comparaison, et revenir à ce que nous avons fait.

Il faut évidemment que la solution sanguine qui doit servir de type soit très étendue afin de n'avoir à prendre pour l'examen que fort peu de sang; il faut cependant qu'elle ait une intensité de coloration telle que l'œil soit capable d'en saisir les plus faibles écarts. La solution sanguine qui, vue sous une épaisseur de 5 millimètres, l'épaisseur de la cuve m'a paru répondre le mieux à ces indications, est une solution au 200ᵉ de sang à 10 0/0 d'hémoglobine, ou ce qui revient au même, une solution au 100ᵉ de sang à 5 0/0.

Il ne serait pas facile, on le conçoit sans peine, de se procurer des échantillons de sang contenant exactement 5 0/0 d'hémoglobine, mais il est possible d'obtenir l'équivalent, en étendant suffisamment d'eau un sang de richesse hémoglobique connue; soit par exemple un sang contenant 15 0/0, il faudra évidemment le diluer 3 fois, c'est-à-dire y ajouter 2 fois son volume d'eau, pour avoir l'équivalent d'un sang à 5 0/0. Et si d'une façon générale l'on représente par h la richesse en hémoglobine d'un sang donné, et par x la quantité d'eau qu'il lui faut ajouter pour en faire un sang à 5 0/0, on a :

$$\frac{h}{100+x} = \frac{5}{100},$$

d'où :

$$x = \frac{100\,h - 500}{5},$$

Tout le problème revient donc à avoir un sang de richesse hémoglobique connue, c'est-à-dire à pratiquer une première analyse d'hémoglobine. Or, c'est là un sujet délicat comme chacun sait, et il me faut entrer dans quelques détails pour indiquer et justifier la méthode que j'ai choisie.

On sait qu'en raison des difficultés considérables que présente la préparation de l'hémoglobine pure, on ne peut la doser en extrayant simplement toute celle qui est contenue dans le sang à examiner. Il faut employer des moyens détournés, qui tous, d'une façon générale, consistent à comparer une des qualités de l'hémoglobine pure à la qualité correspondante du sang; bien entendu ces qualités ne doivent appartenir dans le sang qu'à l'hémoglobine seule, ou du moins on ne doit tenir compte que de ce qui lui revient. Les qualités qui ont servi jusqu'à présent de terme de comparaison sont : le pouvoir colorant mesuré directement (Hoppe Seyler), ou à l'aide du spectroscope (Preyer, Kronecker) ou par le spectrophotomètre (Vierordt) ou par des procédés décolorimétriques (Quinquaud); c'est encore : la richesse en fer (Preyer), la capacité d'absorption pour l'oxygène (Gréhant, Quinquaud), la quantité d'hématine produite (Brozeit). De là autant de méthodes et de procédés différents.

Je n'ai pas adopté la méthode colorimétrique d'Hoppe Seyler, qui, au dire de Radjeswky, serait la plus exacte, parce qu'elle nécessite l'emploi d'une solution titrée d'hémoglobine étalon, or on sait combien la préparation d'hémoglobine pure est délicate et je n'ai pas osé m'y engager. Même observation pour les méthodes spectroscopiques de Preyer et Kronecker, spectrophotométriques de Vierordt, décolorimétriques de Quinquaud, qui toutes exigent également une solution titrée d'hémoglobine pour le réglage des appareils.

Les autres procédés tout en reposant toujours sur des examens d'hémoglobine pure, n'exigent pas cependant la préparation de cette substance comme les précédents parce qu'il suffit de se reporter à des données d'analyse connues. Dans le dosage par le fer, on se base sur les analyses très soignées de Schmidt, Preyer, Hoppe Seyler qui ont indiqué la proportion de fer contenue dans l'hémoglobine; on dose le fer du

sang et l'on en déduit sa richesse en hémoglobine. Mais la proportion du fer dans le sang est si minime qu'il faut une précision extrême dans les analyses pour éviter de tomber dans des erreurs considérables, aussi y ai-je renoncé. J'ai renoncé aussi au dosage de l'hématine (Brozeit) qui serait d'après Radjewsky et Hoppe Seyler, long, difficile et peu exact.

C'est à la mesure de la capacité respiratoire que je me suis adressé, et parmi les procédés employés, à celui de la pompe à mercure et de la chaleur. Je ne saurais dire s'il est plus ou moins précis que celui de l'hydrosulfite; il serait en tout cas d'une exactitude bien suffisante au dire de ceux qui en ont quelque habitude; enfin, et cela a été une des principales raisons de mon choix, je pouvais en l'adoptant me servir d'analyses nombreuses et soignées, faites par Gréhant dans un autre but; profiter ainsi de son expérience et de son habileté bien connues, et donner à mon point de départ une solidité que je n'aurais pu espérer avec tout autre procédé.

Mais ici se dresse la grave question du rapport existant entre les quantités d'hémoglobine contenues dans le sang et celles de l'oxygène absorbées par le sang. Ce rapport est-il constant? et s'il est constant, quel est-il?

Il est bien certain que tout l'oxygène absorbé par le sang n'est pas uniquement fixé sur l'hémoglobine et qu'une partie se trouve dissoute par le plasma; mais cette portion doit être très faible, plus faible que celle qui serait dissoute dans la même quantité d'eau (Gay-Lussac et Humbolt n'ont-ils pas montré que l'eau salée dissout moins d'air que l'eau pure). Du reste, Pflüger Schoffer et Preyer ont essayé de l'évaluer et ils ont trouvé : 0,1 — 1,87 — 1,84 0/0, et encore ces chiffres sont-ils trop forts parce que, comme l'a fait remarquer Preyer[1], le sérum analysé pris en couche épaisse présentait la couleur caractéristique de l'hémoglobine, en sorte qu'une partie de l'oxygène trouvée dans ce sérum devait être fixée par cette hémoglobine. On peut donc d'après cela considérer l'oxygène absorbé par le sang comme étant presque uniquement fixé par l'hémoglobine.

[1] PREYER. Ueber die Kohlensaüre und den Sauerstof im Blute (*Centrabaltt, f. d. med.* Wiss. 1866, p. 321).

Cependant cette première donnée ne suffit pas, il faut savoir si une même quantité d'hémoglobine correspond toujours à une même quantité d'oxygène absorbée. Jolyet et Laffont[1] ont montré que d'une espèce animale à l'autre la capacité respiratoire du sang et son pouvoir colorant présentaient des différences assez notables; tandis qu'entre individus de même espèce les différences étaient si faibles, qu'elles rentraient dans les limites d'erreur; en sorte que chez une même espèce le rapport entre la capacité respiratoire et la quantité d'hémoglobine devait être regardé comme une constante. Toutefois, cette conclusion ne doit être considérée comme exacte que si l'on opère sur des animaux en parfait état de santé; en effet[2], Légerot et Quinquaud ont remarqué que dans certaines maladies infectieuses la capacité respiratoire devenait inférieure au pouvoir colorant, j'ai constaté le même fait chez un chien auquel on avait fait inhaler de l'oxyde de carbone deux jours auparavant; dans ces cas, une partie de l'hémoglobine était évidemment devenue incapable de fixer l'oxygène. Mais on voit qu'en se plaçant dans de bonnes conditions, en prenant des animaux de même espèce et en parfait état de santé, le rapport entre la capacité respiratoire et sa richesse en hémoglobine est constant en sorte que l'on peut de l'un conclure à l'autre.

Quel est ce rapport? Les recherches faites dans le but de le déterminer ont donné des résultats si divergents qu'il semblerait au premier abord qu'il n'a rien de fixe. Je vais les rappeler parce qu'ils ont été souvent cités inexactement et parce qu'il nous faut discuter leur valeur. Comme les volumes d'oxygène ont été rapportés tantôt à 100 gr., tantôt à 1 gr. d'hémoglobine, tantôt à une pression de 0,76, tantôt à une de 1 m., je les ramènerai tous à 1 gr. d'hémoglobine et à une pression de 0,76; ce qui rendra les comparaisons plus faciles.

Hoppe Seyler[3], le premier qui se soit occupé de cette ques-

[1] Jolyet et Laffont. Recherches sur la quantité et la capacité respiratoire du sang par la méthode colorimétrique. *Soc. Biologie*, 24 mars 1877, p. 151.

[2] Légerot. Études d'hématologie pathologique, *Th.* Paris, 1874.

[3] Ueber die chemischen und optischen Eigenschaften des Blutfarbsoffs. (*Arch. Virch.*, 1864, t. 29, p. 527.)

tion, a trouvé que 1 gramme d'hémoglobine cristallisée de chien absorbait 0,41 cent. cub. d'oxygène lorsque les cristaux étaient desséchés à 0° et pulvérisés ; 0,584 lorsqu'ils étaient simplement essuyés sur du papier buvard ; et 0,636 lorsqu'ils étaient en bouillie claire. L'oxygène était obtenu par le vide avec la pompe à mercure. Ces résultats si différents, comme l'a reconnu Hoppe Seyler lui-même, ne peuvent servir à mesurer le pouvoir absorbant de l'hémoglobine du sang pour l'oxygène, parce que cette substance ne se trouve pas dans ces expériences dissoute et disséminée comme elle l'est dans les globules ; et l'on conçoit que sous la forme condensée de cristaux elle puisse moins facilement absorber l'oxygène ambiant, et rendre celui qu'elle a absorbé. Ces expériences montrent seulement l'influence que peut avoir l'état physique de l'hémoglobine sur son pouvoir absorbant.

Preyer[1], opérant également sur de l'hémoglobine de chien parfaitement pure, mais complètement dissoute dans de l'eau, a obtenu dans trois analyses faites comme celles d'Hoppe Seyler à l'aide de la pompe à mercure 1,80 — 1,72 — 1,61, en moyenne 1,71 d'oxygène absorbé par gramme d'hémoglobine, ce qui est de beaucoup supérieur aux chiffres de Hoppe. Preyer pour les raisons indiquées plus haut, n'a pas déduit les quantités d'oxygène dissoutes par le plasma.

Dybkowski aurait trouvé d'après Hoppe-Seyler[2] (je n'ai pas eu le mémoire original entre les mains) 1,56 en déplaçant l'oxygène par l'oxyde de carbone. Je passe sur les observations de Strassburg[3] qui se rapportent à l'hémoglobine du cheval, pour arriver aux remarquables expériences de Hüfner.

Hüfner[4] ayant constaté que les solutions de cristaux d'hémoglobine ne peuvent donner de bons résultats, parce que, si les cristaux ont été obtenus desséchés, l'hémoglobine est en partie altérée et que, s'ils sont humides, ils renferment

[1] Ueber die Kohlensaüre un den Sauerstoff im Blute. (*Centrablatt*, 1866, p. 231.)

[2] *Physiol. chem.*, p. 382.

[3] *Arch. f. d. ges Physiol.*, 1871, p. 454.

[4] Ueber die Quantität Sauerstoff welche 1 gram. Hämoglobine zu binden Vermag. — *Zeitsch,f. physiol. chem.*, 1877-78, vol. 1, p. 317-329 et p. 386-394.

une quantité d'alcool suffisante pour modifier les quantités d'oxygène absorbés (l'alcool a un coefficient d'absorption pour l'oxygène dix fois supérieur à celui de l'eau), Hüfner emploie simplement du sang défibriné étendu de 4 à 5 fois d'eau, dont il détermine la richesse en hémoglobine. Pour cela il se sert de la méthode spectrophotométrique, qu'il a réglée au préalable à l'aide d'une solution de cristaux d'hémoglobine desséchée à 0° sur de l'acide sulfurique. Puis, pour mesurer la capacité respiratoire de la solution sanguine analysée, il l'agite bien à l'air, et se servant d'un appareil de son invention, il en chasse l'oxygène absorbé au moyen de l'oxyde de carbone et le recueille ensuite avec la pompe à mercure. Il a soin d'opérer rapidement et à froid pour éviter la décomposition d'hémoglobine qui se produit lorsqu'on emploie la chaleur. Dix analyses faites ainsi ont donné des résultats oscillant comme ceux de Preyer entre 1,61 et 1,80, mais donnant une moyenne de 1,678, en supposant tout l'oxygène absorbé par l'hémoglobine seule. En défalquant l'oxygène absorbé par le sérum dilué, ce que Hüfner a essayé de déterminer expérimentalement, les valeurs susdites diminuent; tandis que si l'on tient compte de ce fait que les évaluations d'hémoglobine sont rapportées à des cristaux d'hémoglobine desséchés simplement à 0° sur de l'acide sulfurique, lesquels contiennent environ 4 0/0 d'eau de cristallisation d'après les évaluations de Hüfner, et si l'on rapporte la moyenne à des cristaux desséchés à 100°, celle-ci se trouve un peu remontée et donne 1,59.

Quinquaud s'est également occupé de cette question [1]; mais il s'est contenté de comparer la capacité respiratoire moyenne qu'il constatait dans le sang humain au moyen de la méthode à l'hyposulfite, à la quantité d'hémoglobine moyenne qu'aurait le même sang humain en se fondant : 1° sur son contenu en fer d'après une des analyses de Pelouze ; 2° sur la richesse en fer de l'hémoglobine de chien, d'après les analyses de Schmidt et d'Hoppe-Seyler. Il a trouvé ainsi que 125 grammes d'hémoglobine pouvaient absorber 240 centimètres cubes

[1] Nouveau procédé de dosage de l'hémoglobine dans le sang. *C. rend. Acad. sc.*, 16 juin 1873.

d'oxygène, ce qui ferait 1,92 d'oxygène par gramme d'hémoglobine. Cependant Quinquaud n'a pas conservé ce rapport dans ses deux communications ultérieures; dans l'une[1], on trouve, d'après les chiffres donnés par lui, qu'il y aurait de 2,07 à 2,09 d'oxygène absorbé par gramme d'hémoglobine; dans l'autre[2], il y en aurait de 2,11 à 2,13. Laissons de côté ces divergences pour ne nous occuper que de la méthode suivie. Cette méthode serait certainement très acceptable si l'analyse de Pelouze choisie par Quinquaud correspondait à un sang semblable à la moyenne de ceux dont il a mesuré la capacité respiratoire; or, rien ne nous dit qu'il en soit ainsi. De plus, comme la quantité de fer, même dans le sang de l'homme sain, est assez variable, on peut arriver à des rapports très différents entre l'hémoglobine et l'oxygène absorbé. Si l'on prend, par exemple, les différentes analyses de fer faites dans le sang de l'homme sain par Becquerel et Rodier, si l'on en déduit les quantités d'hémoglobine correspondante, en admettant que l'hémoglobine humaine contienne 0,43 0/0 de fer, si enfin on suppose que ces diverses quantités d'hémoglobine sont capables d'absorber les 240 centimètres cubes d'oxygène, moyenne des analyses de Quinquaud, on obtient par gramme d'hémoglobine les quantités d'oxygène suivantes :

	Fer.	Hémoglobine.	Oxygène par gramme d'hémoglobine.
Max.	0,633.	147. . . .	1,63 cent. cub.
Min.	0,508.	118. . . .	2,03 —
Moy.	0,565.	131. . .	1,83 —

Il faudrait donc pour que cette méthode soit exacte, prendre sur un même sang et la richesse en fer et la capacité respiratoire[3]; il faudrait être sûr aussi que l'hémoglobine humaine contînt exactement 0,43 0/0 de fer.

Comme on le voit, il existe de grandes divergences au sujet de la quantité d'oxygène que peut absorber 1 gramme d'hé-

[1] Sur les variations de l'hémoglobine dans les maladies. *C. rend. Acad. sc.*, 11 août 1873.

[2] Sur les variations de l'hémoglobine dans la série zoologique. *C. rend. Acad. sc.*, 18 août 1873.

[3] Picard avait commencé des recherches dans ce sens et il a trouvé sur le chien, moyenne de 4 observations, que 0,0367 de fer correspondait à 19,96

moglobine, le minimum donné étant 0,411, le maximum 2,13. Mais en exposant les procédés employés, nous avons vu qu'on ne pouvait se fier à ceux qui justement nous ont donné ces chiffres extrêmes : à ceux de Hoppe-Seyler, parce que les analyses ont été faites sur des cristaux plus ou moins desséchés ou en bouillie épaisse, ce qui paraît empêcher les échanges de gaz ; à ceux de Quinquaud, parce que les évaluations de capacité respiratoire et de richesse en fer, en hémoglobine par conséquent, n'ont pas été faites sur un même échantillon de sang. Il nous faut donc laisser ces valeurs de côté, et ne conserver que celles de Preyer, de Dybkowski et de Hüfner, et encore ne faut-il prendre dans ce dernier auteur que celles qui ont été calculées en supposant que tout l'oxygène recueilli était absorbé uniquement par l'hémoglobine ainsi que l'avait fait Preyer. Celà est à vrai dire moins exact, puisqu'il y a évidemment une partie de l'oxygène recueillie, si faible qu'elle soit, qui est dissoute dans le sérum ; mais pour l'usage que nous devons en faire, nous devons les préférer parce que, dans les mesures de capacité respiratoire qui ont servi à la graduation de mon appareil, on n'a pas défalqué ce qui avait été absorbé par le sérum sanguin. Il ne nous reste donc plus que les données suivantes :

NOMS des observateurs.	NOMBRE d'analyses.	VOLUME D'OXYGÈNE PAR GRAMME D'HÉMOGLOBINE.		
		Minima.	Maxima.	Moyenne.
		c. cub.	c. cub.	c. cub.
Preyer	3	1,80	1,61	1,71
Dybkowski	1	»	»	1,56
Hüfner	10	1,80	1,61	1,679
Moyenne générale. . . .	13		»	1,677

Ainsi, le champ des divergences, si large tout à l'heure quand

d'oxygène, ce qui fait 1,25 d'oxygène par gramme d'hémoglobine en admettant que l'hémoglobine contienne 0,42 de fer 0/0, et 1,28 en admettant qu'elle en contienne 0,43 0/0. En tenant compte des observations de Boussingault, à savoir que tout le fer n'est pas contenu dans les globules et en supposant pour le chien la distribution qu'il a trouvé chez l'homme, on arrive à des chiffres plus élevés, à 1 gramme d'hémoglobine pour 1,49 d'oxygène absorbé. *C. rend. Acad. sc.*, 30 nov. 1874.

on acceptait sans discussion tous les chiffres donnés, se trouve maintenant singulièrement rétréci ; il est compris entre les valeurs 1,80 et 1,56, en tenant compte des données de Dybkowski que je ne connais que de seconde main, je le répète, et seulement entre 1,80 et 1,61 en ne conservant que les résultats des analyses de Preyer et de Hüfner, ce qui nous donne comme moyenne générale 1,677 ou 1,68.

Or, cette moyenne s'accorde merveilleusement avec le rapport théorique calculé par Preyer et Hoppe-Seyler. Ces auteurs cherchant la combinaison chimique qui s'accorderait le mieux avec la composition de l'hémoglobine d'une part et avec les quantités d'oxygène absorbées de l'autre, en vinrent à supposer que dans l'hémoglobine, il devait y avoir pour 1 atome de fer 2 atomes d'oxygène, ce qui ferait pour 1 gramme d'hémoglobine 1,6738 d'oxygène[1]. On peut donc dire avec assez de certitude que 1 gramme d'hémoglobine de chien est capable d'absorber 1,67 centimètres cube d'oxygène supposés à 0° et sous une pression de 0,76 ; aussi est-ce le rapport que j'ai adopté dans la graduation de mon hémochromomètre modifié.

On excusera cette longue discussion, je tenais d'autant plus à justifier mon choix que dans la graduation de mon ancien appareil, j'avais adopté un autre rapport, celui qui résultait des chiffres donnés par Quinquaud dans sa note du 11 août 1873, nous avons vu plus haut les raisons qui doivent le faire rejeter. Par suite de ce changement, il n'y a plus concordance entre les résultats fournis par mon ancien appareil et par le nouveau ; mais il est facile de la rétablir par le calcul ; il suffit, en effet, de multiplier les résultats obtenus avec l'ancien appareil par le rapport $\frac{208}{167}$, c'est-à-dire par 1,24. On peut aussi se reporter à la table suivante :

[1] Ce résultat a été obtenu en supposant que 100 grammes d'hémoglobine contiennent 8,42 de fer; mais si l'on admet qu'ils en renferment 0,43 (proportion qui a été également trouvée dans les analyses), la quantité d'oxygène correspondante à 1 gramme d'hémoglobine se trouve être naturellement un peu plus élevée; elle est alors de 1,71 cent. cube, ce qui correspond exactement à la moyenne des résultats expérimentaux de Preyer.

DEGRÉS de l'ancien appareil.	CAPACITÉ respiratoire p. 1000.	RICHESSE EN HÉMOGLOBINE P. 1000.	
		Ancienne graduation (H : O = 1 : 2,08).	Nouvelle graduation (H : O = 1 : 1,67).
5,0	100	48	59
5,5	110	53	65
6,0	120	58	70
6,5	130	62	77
7,0	140	67	83
7,5	150	72	89
8,0	160	71	95
8,5	170	82	101
9,0	180	86	107
9,5	190	91	113
10,0	200	96	119
10,5	210	101	125
11,0	220	106	131
11,5	230	110	137
12,0	240	115	143
12,5	250	120	149
13,0	260	125	155
13,5	270	130	161
14,0	280	134	167
14,5	290	139	173
15,0	300	144	179

Si par la suite, on arrive à démontrer que le procédé de dosage que j'ai choisi n'est pas toujours parfaitement exact, il sera facile de corriger de la même façon les résultats déjà obtenus et de refaire un étalon.

Supposons donc que nous ayons à notre disposition un sang dont la richesse en hémoglobine soit exactement déterminée, quelle que soit du reste la méthode employée ; nous le diluons de façon à ce qu'il représente une solution au 100e de sang à 5 0/0 d'hémoglobine, solution qui, je l'ai dit plus haut, me paraît la plus commode pour servir d'étalon. Il s'agit maintenant de colorer avec le picrocarminate une substance qui, vue sous une épaisseur de 5 millimètres, l'épaisseur de la cuve dans laquelle elle doit être enfermée, ait exactement et la même intensité et la même qualité de coloration que cette solution sanguine vue sous cette même épaisseur de 5 millimètres.

Dans l'ancien appareil, j'avais été obligé, en raison de la fermeture défectueuse de la cuve, de me servir d'une gelée glycérinée, gelée qu'il était peu commode de colorer bien exactement parce qu'il fallait agir à chaud; dans celui-ci, les fermetures étant plus solides, j'ai pu me servir d'un liquide. J'ai choisi la glycérine pure étendue de 1/4 d'eau légèrement phéniquée, elle marque alors 25° au pèse-sirops. Pour arriver à lui donner la teinte voulue, il est bon de se servir de deux picrocarminates parfaitement neutres, dont l'un est plus jaune et l'autre plus rouge, et d'employer le colorimètre Laurent. Dans l'une des cuves de cet appareil, on place la solution sanguine type et on lui donne une épaisseur de 5 millimètres. Dans l'autre, on met la glycérine picrocarminée, on cherche tout d'abord à reproduire la qualité de coloration sans s'inquiéter de l'intensité, ou du moins en cherchant seulement à la dépasser, en opérant par conséquent sur des épaisseurs inférieures à 5 millimètres. Si la glycérine est trop jaune, on ajoute du picrocarmin rouge; si elle est trop rouge, on ajoute du picrocarmin jaune. L'égalité dans la qualité de teinte étant obtenue, il suffit alors d'ajouter peu à peu de la glycérine jusqu'à ce que l'on soit obligé de donner à la glycérine colorée une épaisseur de 5 millimètres pour qu'elle reproduise la teinte de la solution sanguine. Je n'insiste pas sur les petits détails opératoires et que la pratique apprend vite. Je ferai remarquer seulement que pour juger définitivement de l'intensité de teinte, il faut attendre que toutes les petites bulles d'air introduites dans la glycérine par les brassages aient disparu complètement; leur présence atténuant la coloration réelle, on aurait un étalon trop coloré si l'on ne prenait cette précaution.

La qualité et l'intensité de coloration, une fois obtenues, la glycérine picrocarminée est introduite dans la petite cuve et l'on a ainsi un fac-simile d'une solution au 100e de sang de chien à 5 0/0 d'hémoglobine, vue sous une épaisseur de 5 millimètres.

4° *Cuve prismatique d'analyse.* — La cuve d'analyse a même forme générale et mêmes dimensions intérieures que l'ancienne cuve étalon; la largeur seule a été aussi réduite

que possible afin que le remplissage de l'appareil exige le moins de solution et partant le moins de sang possible. Les parois latérales au lieu d'être en verre et collées seulement, sont constituées par des lames de cuivre nickelé qui sont réunies l'une à l'autre par des vis et maintiennent solidement entre elles les deux glaces constituant les deux faces obliques de la cuve. Un petit couvercle permet de fermer l'orifice supérieur de la cuve et empêche la solution sanguine introduite dans la cuve de se répandre au dehors.

La graduation de ces cuves d'analyse est singulièrement facilitée par la forme que j'ai adoptée. En effet, l'angle d'écartement des deux glaces est tel que si la cuve avait une longueur de 10 centimètres, l'écartement au niveau de l'ouverture serait exactement de 10 millimètres ; or, il est bien évident que dans une telle cuve, à une distance de 5 centimètres du sommet par exemple, l'écartement des glaces ou la largeur de la cuve est de 5 millimètres ; qu'à une distance de 4 centimètres, elle est de 4 millimètres et ainsi de suite. Donc, pour déterminer à quelle hauteur se trouve telle ou telle épaisseur ou inversement quelle est l'épaisseur en un point donné quelconque, il suffit de mesurer très exactement l'écartement des glaces au niveau de l'ouverture, soit 6 millimètres par exemple ; on place alors sur le côté de la cuve une petite règle millimétrique de façon que son 6me centimètre dans notre exemple corresponde exactement au bord de l'ouverture et que son 0 soit du côté de l'angle ; les centimètres indiqueront les épaisseurs correspondantes en millimètres : ainsi à une hauteur de 4, 5 centimètres l'épaisseur sera de 4, 5 millimètres, etc. La mesure de l'écartement des glaces au niveau de l'ouverture doit être faite avec le plus grand soin, sinon les erreurs seraient décuplées, une erreur d'épaisseur de 1 millimètre par exemple donnerait sur l'échelle une erreur de distance de 1 centimètre.

On pourrait se contenter d'établir ainsi une échelle millimétrique donnant les épaisseurs de la cuve aux différents points de la hauteur. Il faudrait alors construire une table indiquant les valeurs en hémoglobine correspondantes aux diverses épaisseurs, chose facile sachant que l'étalon repré-

sente une solution au 100ᵉ de sang à 5 0/0 d'hémoglobine vue sous une épaisseur de 5 millimètres. Il est bien évident, en effet, que si l'on introduit dans la cuve une solution au 100ᵉ de sang à 5 0/0 d'hémoglobine, l'égalité de teinte aura lieu dans le point où la cuve a 5 mllimètres d'épaisseur; ou, que si ayant introduit une solution au 100ᵉ d'un sang inconnu, l'égalité de teinte a lieu pour une épaisseur de 5 millimètres, c'est que ce sang contient 5 0/0 d'hémoglobine. Donc, en regard de l'épaisseur 5 millimètres, on doit inscrire sur la table la valeur en hémoglobine 5 0/0. Ce premier point établi, le reste n'est plus qu'affaire de calcul : si pour une épaisseur de 5 millimètres la valeur en hémoglobine est de 5 0/0, pour une épaisseur moitié moindre, par exemple, la valeur en hémoglobine sera évidemment double ; c'est-à-dire que les valeurs en hémoglobine sont en raison inverse des épaisseurs. Et, d'une façon générale, pour une épaisseur quelconque e, la valeur en hémoglobine x sera donnée par la formule suivante :

$$\frac{x}{5} = \frac{5}{e};$$

d'où :

$$x = \frac{25}{e}.$$

On obtient ainsi la table suivante dans laquelle les valeurs en hémoglobine ont été calculées pour des épaisseurs allant par dixièmes de millimètres de 1 à 7 millimètres et en supposant les solutions de sang au 100ᵉ. Si, ce qui est parfois nécessaire en pratique, les solutions sanguines sont faites au 200ᵉ, il faudrait naturellement doubler les valeurs indiquées et n'en prendre au contraire que la moitié si les solutions sont au 50ᵉ.

TABLEAU.

ÉPAISSEUR.	HÉMOGLOBINE %.	ÉPAISSEUR.	HÉMOGLOBINE %.	ÉPAISSEUR.	HÉMOGLOBINE %.
millim.		millim.		millim.	
1,0	25.0	3,0	8.33	5,0	5,0
1,1	2,29	3,1	8.06	5,1	4.90
2,2	20.8	3,2	7.81	5,2	4.80
1,3	19.2	3,8	7.57	5,3	4.76
1,4	17.8	3,4	7.35	5,4	4.62
1,5	16.6	3,5	7.14	5,5	4.56
1,6	15.6	3,6	6.94	5,6	4.46
1,7	14.7	3,7	6.75	5,7	4.38
1,8	13.8	3,8	6.57	5,8	4.31
1,9	13.1	3,9	6.41	5,9	4.03
2,0	12.5	4,0	6.25	6,0	4.16
2,1	11.9	4,1	6.09	6,1	4,09
2,2	11.8	4,2	5.95	6,2	4.03
2,3	10.8	4,3	5.81	6,3	3.96
2,4	10.4	4,4	5.68	6,4	3.90
2,5	10.0	4,5	5.55	6,5	3.84
2,6	9.61	4,6	5.43	6,6	3.78
2,7	9.25	4,7	5.31	6,7	3.73
2,8	8.92	4,8	5.20	6,8	3.67
2,9	8.62	4,9	5.10	6,9	3.62
				7,0	3.57

On pourrait aussi remplacer cette table par une courbe qui indiquerait les rapports entre les épaisseurs et les valeurs en hémoglobine. Les épaisseurs étant indiquées sur la ligne des ordonnées, les valeurs en hémoglobine correspondantes se trouveraient sur la ligne des abscisses, voyez p. 300.

Au lieu d'établir une échelle millimétrique, puis une table ou courbe donnant les valeurs correspondantes, en hémoglobine, il m'a paru plus commode d'établir une échelle donnant d'emblée les valeurs en hémoglobine. Ce procédé, il est vrai, produit une échelle dont les divisions, ne sont plus également distantes; elles sont, pour des différences de valeur semblables, d'autant plus rapprochées qu'on est plus près de l'extrémité en pointe de la cuve[1]. Mais cela n'a aucun incon-

[1] Ce fait est dû à ce que l'étalon étant fixe, les richesses en hémoglobine sont en raison inverse des épaisseurs, et, par conséquent en raison inverse des hauteurs sur la cuve. Le degré hémoglobique 5, par exemple, étant situé à une épaisseur de 5 millimètres, c'est-à-dire à une hauteur de 5 centimètres, le degré 10 se trouvera à une hauteur de 2, 5, et le degré 20 à une hauteur de 1,25. Comme on le voit, la distance entre les degrés 5 et 10 est de 2,5 c'est-à-dire deux fois plus considérable que celle comprise entre les degrés 10 et 20, laquelle est de 1,25 seulement.

vénient au point de la précision, comme on pourrait le croire au premier abord ; les erreurs d'observation se manifestent sur l'échelle par des déviations d'autant plus petites que l'on se trouve dans des parties où les degrés sont plus rapprochés. Ce procédé de graduation a au contraire l'avantage de supprimer l'emploi d'une table, et de donner des valeurs qui

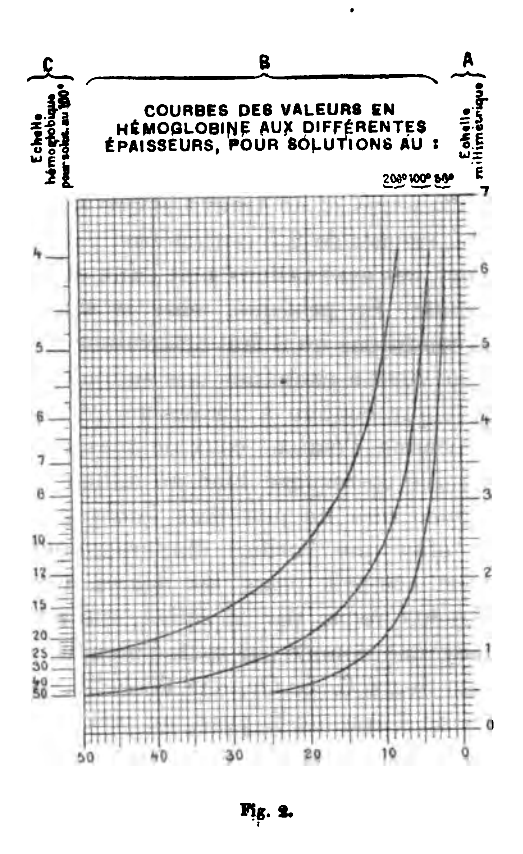


Fig. 2.

se trouvent exprimées en chiffres ronds, aussi l'ai-je adopté. Pour l'établir il suffit de déterminer par le calcul quelles sont les épaisseurs qui donnent les degrés hémoglobiques voulus, ce qui est facile sachant que le degré 5 correspond à une épaisseur de 5 millimètres, et que les valeurs sont en raison inverses des épaisseurs. On a, en effet, pour un degré hémo-

globique quelconque H une épaisseur x fournie par la formule suivante :

$$\frac{x}{5} = \frac{5}{H};$$

d'où :

$$x = \frac{25}{H}.$$

C'est-à-dire qu'il suffit de diviser le chiffre 25 par le degré de richesse en hémoglobine voulu, pour avoir l'épaisseur correspondante à ce degré et par conséquent sa position sur le prisme. La valeur 10 par exemple, est donnée par une épaisseur de 2, 5 millimètres et se trouve placée sur le prisme à une distance du sommet de 2,5 centimètres.

Théoriquement, ces graduations sont l'une et l'autre d'une exactitude parfaite. En pratique, elles le sont également, dans certaines conditions qu'il faut déterminer avec soin. Si, par exemple l'on vient à examiner une solution sanguine de valeur hémoglobique connue à travers un orifice d'environ 5 millimètres, comme l'étaient ceux de mes anciens appareils, et si l'aiguille correspond bien au milieu de cet orifice la valeur indiquée sera un peu plus faible que la réelle. Supposons en effet que l'orifice diaphragmatique corresponde à l'espace compris entre les degrés hémoglobiques 6 et 7 ; l'impression reçue par la rétine, qui est en somme l'impression moyenne donnée par toute l'étendue de l'orifice, correspondra au degré 6, 5. Or, sur l'échelle, ce degré est placé plus près de 7 que de 6, puisque, nous l'avons vu, les divisions se rapprochent au fur et à mesure que diminuent les épaisseurs. Mais comme l'aiguille index se trouve au milieu de l'orifice diaphragmatique, elle tombera sur l'échelle à égale distance de 6 et de 7, c'est-à-dire entre les degrés 6, 5 et 6, en un point dont la valeur hémoglobique est inférieure à la valeur réelle 6, 5. Comme on le voit, il faut pour obtenir des résultats exacts que l'aiguille corresponde, non pas au centre géométrique de l'orifice, mais à son milieu chromométrique. On peut déterminer soit par l'expérience, soit par le calcul le milieu chromométrique en un point quelconque

du prisme pour un orifice diaphragmatique donné, et se rendre compte de l'erreur que l'on commettrait si l'on prenait le milieu géométrique. Or, ces erreurs sont, à orifice égal, d'autant plus considérables, que l'examen porte sur des parties plus minces du prisme; tandis que pour un point donné, elles diminuent d'autant plus que l'orifice est plus étroit, elles finissent même par devenir tout à fait négligeables ; et l'on conçoit qu'avec un orifice idéalement étroit le centre chromométrique doive coïncider exactement avec le centre géométrique.

Il en résulte que pour éviter les erreurs susdites on peut ou modifier la position de l'aiguille fixe, ce qui serait très peu pratique, ou diminuer le plus possible l'orifice diaphragmatique, ce qui est plus simple, ce qui a de plus, l'avantage de présenter à l'examen une surface dont l'intensité de coloration est sensiblement la même dans toute la hauteur. Cependant cette diminution d'orifice a une limite quand on fait l'examen à l'œil nu ; car il faut pour bien juger, que l'œil reçoive une impression lumineuse d'étendue suffisante ; mais on peut la reculer sensiblement en faisant l'examen à la loupe et obtenir ainsi une précision bien plus grande.

Il faut aussi tenir compte des phénomènes de réfraction qui sont dus à la forme prismatique de la cuve. Ils ont pour effet de faire voir à l'œil des parties plus épaisses que celles qui sont dans l'axe de sa visée, que celles qui sont indiquées par l'aiguille, en sorte que l'instrument donne des résultats trop élevés. Mais les erreurs qui en résultent sont très minimes ; elles se compensent du reste avec les précédentes qui agissent en sens inverse. En résumé on peut dire que notre graduation théorique est exacte pratiquement, et c'est ce que démontre l'expérience.

5° *Rapprochement des teintes.* Il est bien évident que plus les couleurs sont rapprochées, plus il est facile de les comparer. Or, avec les dispositions nouvelles comme avec les anciennes, il est impossible de rapprocher complétement les trous de l'écran et de mettre en contact les couleurs ; en sorte que dans l'examen comparatif, l'œil doit aller sans cesse d'un orifice à l'autre. Mais en employant certains ar-

tifices d'optique, on peut arriver à produire ce contact. Si, par exemple, on interpose entre l'œil de l'observateur et les orifices diaphragmatiques deux segments de lentille, semblables à ceux employés dans les stéoroscopes, et qu'on a accolés par leurs bords minces; les rayons visuels seront déviés par réfraction et l'on pourra trouver un point où les deux images seront en contact, où l'on croira voir un seul orifice coupé par une ligne verticale, l'une des moitiés donnant la teinte de la solution sanguine, l'autre, la teinte étalon. On peut encore arriver au même résultat en employant comme dans les colorimètres de Dubosc et de Laurent, deux prismes à double réflexion totale réfléchissant les rayons colorés une première fois au niveau des orifices diaphragmatiques, pour les porter sur la ligne médiane, puis les réfléchissant une seconde fois au niveau de ce point pour les envoyer dans la direction de l'œil de l'observateur. J'ai essayé les deux procédés et j'ai préféré le dernier qui, pour diverses raisons, m'a paru plus commode en pratique.

Quelle que soit la disposition adoptée, il faut encore fixer la direction du regard, sans quoi les images fuiraient d'un côté ou d'autre aux moindres déplacements de la tête, et l'examen serait presque impossible On y arrive au moyen d'une loupe simple ou d'un oculaire et au moyen d'un diaphragme très étroit. La loupe doit être placée à une distance telle que l'on ait une image très nette de la ligne de séparation des prismes, elle doit donc être mobile pour répondre aux besoins des différentes vues. Le diaphragme se place entre l'œil et la loupe.

L'emploi de la loupe permet d'obvier à un défaut que présente l'instrument. Quand on fait l'examen à l'œil nu, il faut bien donner à l'orifice de l'écran une certaine étendue, sans quoi l'œil serait insuffisamment impressionné et jugerait mal des différences de teintes; mais si l'on emploie des orifices un peu considérables, celui qui correspond au prisme présente les parties supérieures colorées d'une façon plus intense que les parties inférieures, en sorte qu'il est difficile d'établir l'égalité de teinte avec l'autre côté et l'on est très hésitant sur la position à donner au prisme. Or, la loupe

grossissant les images, il devient possible de ne viser que des parties très limitées du prisme, ayant, par conséquent, sensiblement la même teinte, tout en donnant une étendue colorée assez considérable par une bonne impression rétinienne. J'ai laissé aux orifices de l'écran leurs dimensions habituelles, dans le cas où l'on ne voudrait pas se servir des prismes et de la loupe; et j'ai obtenu le rétrécissement suffisant au moyen d'un diaphragme situé en avant des prismes.

J'avais essayé un dispositif qui permettait de bien préciser le point où le prisme reproduisait le mieux la teinte de la solution sanguine. Au lieu d'un seul orifice diaphragmatique, j'en avais fait disposer deux autres : l'un au-dessus de celui dont je viens de parler, et l'autre au-dessous. En regardant dans l'appareil, on voyait alors trois orifices dont les moitiés gauches correspondaient à l'étalon, et les moitiés droites au prisme rempli de la solution sanguine. Il est bien évident que si l'égalité de teinte est obtenue entre les deux moitiés de l'orifice médian, la moitié droite doit être, à raison de la forme de la cuve, plus colorée que la gauche à l'orifice supérieur, et moins colorée à l'orifice inférieur. Cependant, je n'ai pas cru devoir conserver cette disposition qui, compliquait un peu la construction de l'appareil, et exigeait un réglage assez précis; d'autant mieux qu'on peut sans elle atteindre une précision bien suffisante.

Éclairage. — Au lieu de faire la comparaison des couleurs en plaçant l'appareil entre le jour du ciel et soi, on peut viser soit une feuille de papier blanc, soit un miroir réfléchissant la lumière du ciel. Ce dernier mode d'examen est plus avantageux; il est moins fatigant de regarder de bas en haut que de haut en bas, et l'on peut se mieux protéger de la lumière réfléchie par une surface limitée que de celle provenant du ciel entier. J'ai adopté un petit miroir à surface dépolie afin de diffuser la lumière tout en la réfléchissant.

Transformations des anciens hémochromomètres. — Un assez grand nombre de personnes étant en possession de mes anciens appareils, j'ai tenu à ce qu'elles puissent profiter des avantages principaux du nouveau, en les faisant simplement transformer. Ainsi que je l'ai dit, on pourra se servir de

l'ancien mélangeur à réservoir à glaces parallèles, ou de celui qui sert aux numérations. Il faudra seulement avoir soin de rejeter le liquide restant dans la longue partie de l'appareil, sans quoi la solution au lieu d'être au 100e ou au 200e, se trouverait au 101e ou au 202e. Puis, comme la capacité des anciens mélangeurs est plus petite que celle de la cuve d'analyse, il faudra faire au moins deux solutions pour arriver à remplir suffisamment la cuve d'analyse.

Si l'on peut, à la rigueur, se passer d'un nouveau mélangeur, il faut évidemment se procurer une petite cuve étalon et une cuve prismatique d'analyse. La première se fixe là où se plaçait autrefois le réservoir du mélangeur, tandis que la seconde se met sur le chariot au lieu et place de l'ancien étalon.

Le double prisme, le diaphragme et la loupe peuvent s'adapter aux anciens appareils; mais seulement à ceux qui ont entre les orifices un écartement semblable à celui qui existe dans les nouveaux. On pourra aussi employer la lumière réfléchie en se servant d'un miroir quelconque.

Dispositif des nouveaux hémochromomètres. Je n'ai pas conservé, pour les nouveaux appareils, le dispositif des anciens, afin de les rendre plus commodes et mieux appropriés aux nouvelles conditions d'examen. Ainsi, du moment qu'il est préférable de recevoir la lumière réfléchie sur une glace, et de comparer les teintes non à l'œil nu, mais en se servant d'un système optique qui rapproche et grossit les images, il n'était plus nécessaire pour se protéger du jour d'avoir un aussi large écran qu'autrefois, alors que l'on plaçait l'appareil entre le jour et soi, à la distance de vision distincte. L'écran a pu être très réduit, il est formé simplement par la plaque de cuivre sur laquelle est fixée la cuve-étalon où se meut la cuve d'analyse. L'écran ainsi réduit, ne pouvait plus servir de boîte au reste de l'appareil; aussi, dans les nouveaux hémochromomètres, la boîte est-elle indépendante.

Il y a de plus un support vertical; avec l'ancienne disposition il fallait tenir l'appareil en main pendant toute la durée de l'examen, grâce à ce support, l'appareil se tient seul dans la position voulue, ce qui est plus commode. La plaque métallique s'articule sur lui au moyen d'une charnière, ce qui

permet de placer le petit écran vertical pour l'examen à la lumière directe, ou de l'incliner en avant pour l'examen à la lumière réfléchie. Il est fixé d'autre part sur un pied assez lourd afin de donner de la stabilité à l'appareil.

La plaque métallique est percée de deux orifices comme l'ancien écran ; derrière l'un d'eux, celui de gauche, se trouve la cuve étalon ; elle est simplement fixée dans une bague, ce

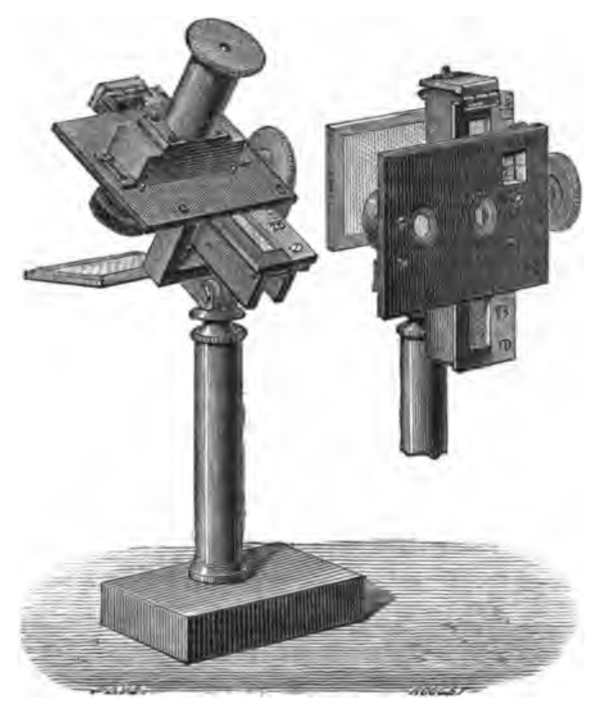


Fig. 3. — Nouvel hémochromomètre.

qui permet de la changer au besoin. Derrière l'autre orifice, celui de droite par conséquent, se trouve la cuve prismatique dans laquelle doit être mise la solution sanguine ; elle fait corps avec le chariot et s'enlève avec lui. Le mouvement est, comme dans les anciens appareils, obtenu à l'aide d'une crémaillère et d'un pignon actionné par un bouton ; celui-ci fait saillie sur le côté de la plaque métallique. L'échelle colorimétrique n'est plus placée sur le côté de la cuve, mais à la

face postérieure du chariot; on la voit à travers un orifice de forme carrée que présente la plaque métallique, à droite et en haut des deux orifices susnommés; un des côtés verticaux de cet orifice est taillé en biseau et porte une ligne d'affleurement.

Derrière la plaque on peut placer soit une glace dépolie, pour les examens à la lumière directe, soit un miroir à surface dépolie pour ceux à lumière réfléchie. La face antérieure de la plaque métallique porte deux crochets qui servent à fixer le petit appareil destiné à rapprocher et à grossir les images des deux orifices, on peut le placer ou le retirer à volonté.

Outre les pièces susdites, on trouve encore dans la boîte : le mélangeur avec son tube en caoutchouc; un petit vase destiné à y déposer les solutions sanguines si l'on préfère ne pas les mettre d'emblée dans la cuve prismatique; une lancette à pointe gardée pour faire les piqûres destinées à fournir le sang. La boîte, plus petite que celle de l'ancien appareil, ne mesure que 15,5 centim. de long, sur 9 de large et 4,5 d'épaisseur. Elle est donc très portative.

Mode d'emploi. — Un mot sur l'emploi de ce nouvel hémochromomètre. On commence comme toujours par faire une solution de sang exactement titrée. Pour les sangs très pauvres, elle sera au 50°; pour les sangs normaux, au 100° et pour les sangs très riches, au 200°. Dans le premier cas, on doit aspirer le sang jusqu'au trait marqué 2 qui se trouve dans les nouveaux mélangeurs, sur le tube de prise au-dessous du réservoir; dans le second cas on l'aspire jusqu'au trait marqué 1; enfin, pour le mélange au 200°, on s'arrête au trait marqué 1/2. Après avoir essuyé la pointe de l'instrument et fait affleurer exactement la colonne sanguine au trait voulu, on aspire de l'eau distillée de façon à remplir l'instrument jusqu'au trait marqué 100 situé audessus du réservoir. On vide alors l'instrument soit dans le petit vase d'attente, soit d'emblée dans la cuve d'analyse; mais il faut avoir soin d'aspirer la solution et de la chasser à plusieurs reprises, afin de laver l'instrument et d'agiter la solution pour qu'elle soit bien titrée et bien homogène. La cuve d'analyse est ensuite fermée et mise en place.

Pour comparer la solution sanguine à la solution picrocarminée étalon, on peut procéder de diverses façons, au gré des observateurs : on peut faire simplement l'examen à l'œil nu; ou, ce qui est plus précis, se servir de l'appareil à double réflexion totale; dans ce dernier cas, il faut au préalable mettre la loupe au point en l'approchant ou en l'éloignant. On peut encore viser directement le ciel, ou se servir de la lumière réfléchie. Dans le premier cas, on maintient l'appareil dans une position verticale et l'on place la glace dépolie verticalement aussi derrière les cuves étalon et d'analyse. Dans le second, on incline l'appareil en avant, on remplace la glace par le miroir dépoli, l'on incline celui-ci de façon qu'il renvoye la lumière sur les deux cuves.

Quel que soit le procédé employé, il faut faire en sorte que l'éclairage soit bien égal des deux côtés, du côté de l'étalon comme du côté de la solution; on y arrive en orientant convenablement l'appareil par rapport au jour. Il est bon aussi que la lumière ne soit ni trop intense ni trop faible, conditions dans lesquelles l'œil saisit mal les faibles différences de ton qui se trouvent comme noyées dans l'excès de lumière ou perdues dans l'obscurité. Il est souvent difficile de remédier au dernier de ces inconvénients; mais on peut se dérober à une trop grande lumière, soit en s'éloignant de la fenêtre qui vous éclaire, soit en interposant entre le jour et soi des rideaux blancs ou des verres dépolis. Il faut tâcher enfin que le jour soit aussi blanc que possible; le bleu d'un ciel pur, les reflets dorés du soleil couchant, le jaune des lumières artificielles trop chargées de carbone, rendent dissemblables les qualités de coloration de l'étalon et du sang; on peut obvier en partie à ce grave inconvénient par une bonne orientation de l'instrument et en diffusant le plus possible la lumière qu'il reçoit.

Tout étant ainsi disposé, il ne reste plus qu'à regarder dans l'appareil, tandis que l'on fait varier l'épaisseur de la solution sanguine, c'est-à-dire, la position de la cuve qui la contient, en tournant le bouton soit dans un sens soit dans l'autre. On s'arrête quand elle reproduit exactement l'intensité de teinte de l'étalon. Les mouvements doivent être assez

brusques pour qu'avec de faibles changements d'épaisseur, les variations de coloration soient nettement perceptibles à l'œil. Il faut aussi ne pas prolonger ces examens trop longtemps, ni se livrer sans repos à une série d'observations successives parce que la sensibilité de l'œil s'émoussant rapidement, on obtiendrait des résultats peu précis.

L'égalité de teinte obtenue, on regarde à travers l'orifice carré quel est le chiffre qui se trouve en face de l'index. Si la coloration observée est au 100e, ce chiffre indique d'emblée la quantité d'hémoglobine comprise dans 100 parties du sang examiné; mais si elle est au 200e il faudra le doubler, et si elle est au 50e, n'en prendre que la moitié. Il est indispensable de ne pas se contenter des résultats d'une seule observation, mais d'en faire un certain nombre pour obtenir une moyenne.

La quantité d'hémoglobine 0/0 étant connue, si l'on veut savoir, ce qui est de la plus grande importance, la quantité moyenne comprise dans chaque globule, il faut tout d'abord rapporter cette valeur au millimètre cube; on y arrive facilement en la multipliant par 10 et en la considérant comme exprimant alors des millièmes de milligramme, ce qu'on pourrait appeler des millionnigrammes ou des micragrammes et représenter par les lettres μ gr. On divise ensuite cette valeur par le nombre de globules trouvés dans un millimètre cube; en prenant les millions comme unité, les unités du quotient représentent des millionièmes de millionigrammes, ce que l'on peut représenter par les lettres $\mu\mu$ gr. Soit par exemple un sang à 13,5 0/0 d'hémoglobine et à 4.500.000 globules. La quantité d'hémoglobine par millimètre cube sera de 135 μgr.; ce qui divisé par 4,5 millions, donnera 30 $\mu\mu$gr. pour chaque globule.

Si l'on veut comparer les résultats fournis par ces nouveaux appareils avec ceux donnés par les anciens, il ne faut pas oublier que par suite du changement adopté dans les rapports supposés entre les quantités d'hémoglobine et les quantités d'oxygène absorbée, rapports qui ont servi de base à la graduation des instruments, les nouveaux donnent des résultats un peu plus élevés que les anciens pour un même

sang. J'ai dit plus haut comment on pouvait transformer les anciennes valeurs en nouvelles (Voyez p. 293).

Degré d'exactitude. — Comme pour tout instrument de mesure, le degré d'exactitude de celui-ci dépend de deux facteurs : de la précision de l'instrument, de l'habileté de l'observateur.

D'après ce que nous venons de voir, il faut pour que l'instrument soit très précis, que : 1° la cuve étalon ait bien l'épaisseur de 5 millimètres ; 2° le liquide colorant, la valeur colorimétrique d'une solution au 100° de sang à 5 0/0 d'hémoglobine; 3° le mélangeur, un cubage donnant exactement le 200°, le 100°, et le 50°; 4° la cuve d'analyse, la forme et la graduation indiquée; 5° l'aiguille indicatrice, la position voulue.

Or la construction de la cuve étalon, du mélangeur et de la cuve d'analyse, la graduation de celle-ci, tout en demandant beaucoup de soins, ne présentent cependant rien de particulièrement difficile, rien qui soit en dehors des ouvrages habituels des constructeurs d'instruments de précision; aussi est-on en droit d'espérer que cette construction et cette graduation seront aussi parfaites que celles de tout autre instrument de ce genre. Du reste l'épaisseur de la cuve étalon, la forme et la graduation de la cuve d'analyse peuvent être vérifiés facilement.

L'exactitude de la couleur du liquide étalon dépend d'après la méthode que nous avons suivie : 1° de l'analyse des gaz qui a servi de point de départ ; 2° du rapport supposé entre la quantité d'hémoglobine et la capacité respiratoire du sang ; 3° de la fabrication de la solution sanguine étalon ; 4° de l'exactitude de la reproduction.

Les analyses des gaz ayant été faites avec le plus grand soin par M. Gréhant dont on connaît la compétence en ces matières et ayant été répétées à plusieurs reprises, j'ai tout lieu de les croire aussi exactes que possible. Mais on pourrait objecter que le rapport que j'ai admis entre la quantité d'hémoglobine et la capacité respiratoire (1 gr. d'hémoglobine absorbant 1,67 cent. cub. d'oxygène) n'est pas exact; je répondrai à cela que j'ai choisi celui qui m'a paru offrir les

plus grands caractères d'exactitude et que si par la suite l'on arrive à le démontrer inexact il sera toujours facile de corriger les résultats obtenus et de modifier en conséquence la couleur étalon. Quant à la fabrication de la solution sanguine, elle ne présente aucune difficulté, et si l'on agit sur de grandes masses elle peut être faite avec grande précision. Enfin il y a lieu d'espérer que sa reproduction sera exactement faite ; il est bien certain que parmi les anciens appareils il y en avaient qui s'éloignaient si complètement de la couleur d'une solution de sang, qu'il était vraiment impossible de s'en servir, et l'on pourrait craindre que pareil fait ne se reproduisît encore. Je ferai remarquer que le but est maintenant beaucoup plus facile à atteindre, surtout en prenant les précautions que j'ai indiquées plus haut.

Ici se présente une question très importante, celle de la persistance de l'intensité et de la qualité de la couleur. On conçoit en effet que l'une ou l'autre de ces propriétés venant à s'altérer, un étalon exact au début donnerait plus tard des indications fausses. Je m'étais posé, autrefois, la même question à propos de mon ancien appareil et je n'avais pu la résoudre ; aujourd'hui je suis plus avancé, j'ai pu contrôler les prismes-étalons de mes anciens appareils ; et les résultats obtenus peuvent nous donner provisoirement une idée de la conservabilité de la glycérine picro-carminée, car, ne contenant pas de gélatine, substance très altérable, il y a lieu de supposer qu'elle doit se conserver encore mieux que la gelée. Or, je garde depuis le printemps 1873, il y a plus de 9 ans, une masse de gelée glycérinée et picrocarminée qui ne paraît en rien altérée. Depuis 1875, depuis 7 ans, j'ai deux prismes remplis avec la même gelée, l'un a été perpétuellement exposé à la lumière et aux rayons de soleil, l'autre a été entouré de papier bleu foncé et maintenu dans un endroit obscur. En comparant au commencement de cette année ces deux prismes, j'ai constaté que celui exposé à la lumière était devenu manifestement plus jaune ; puis examinant avec chacun d'eux une même solution sanguine, on voyait que celui exposé à la lumière donnait un chiffre plus élevé, c'est-à-dire qu'il fallait une plus grande épaisseur de gelée pour

arriver à la même teinte, la couleur avait donc passé; cependant la différence n'était que de 1/2 degré de la division de l'échelle. J'ai voulu savoir alors si les prismes dont on se sert habituellement et qui sont la plupart du temps enfermés dans l'appareil se décolorent aussi et de combien; pour cela j'ai fait les épreuves suivantes : 1° j'ai examiné avec mon ancien appareil une solution titrée d'hémoglobine cristallisée et desséchée à 100° que M. Quinquaud avait eu l'obligeance de me donner. Cette solution contenait 33 centigrammes d'hémoglobine et avait un volume de 65 centimètres cubes; c'était donc une solution à 5,076 grammes pour 1,000 centimètres cubes. Or, cette solution ayant été examinée par moi et par plusieurs personnes du laboratoire, les résultats obtenus ont varié entre 5 et 5,25 pour 1,000. Cependant comme il y avait quelque incertitude sur le titre exact de la solution d'hémoglobine, je ne m'en suis pas tenu à ce contrôle ; 2° j'ai examiné divers échantillons de sang analysés par M. Gréhant. Or dans un de ces cas, j'ai trouvé que la capacité respiratoire variait entre 25 et 26 0/0 d'oxygène, l'analyse des gaz avait donné 25,3. Dans un autre, je trouvai comme moyenne de mes diverses appréciations 20,5, tandis que l'analyse des gaz avait donné 20,9. Certes, ce sont là des résultats bien concordants; plus même que je n'osais l'espérer, car ces différences rentrent dans les limites d'erreur possible[1].

Comme on le voit, la couleur des anciens prismes qui n'ont pas été spécialement exposés à la lumière ne s'est pas trouvée sensiblement altérée après 7 ans d'usage; et l'on peut espérer que la glycérine picrocarminée des nouveaux

[1] Je dois dire cependant que dans deux autres cas j'ai constaté des différences assez notables. Dans l'un d'eux, le chromomètre avait donné 24,4 et la pompe 25,9, sans que nous ayons pu nous rendre compte de cette divergence; dans le second, le colorimètre avait, au contraire, donné des résultats plus élevés; mais le sang, examiné, était celui d'un chien auquel on avait fait respirer la veille un peu d'oxyde de carbone, et nous avons supposé qu'une certaine quantité d'hémoglobine était restée fixée par l'oxyde de carbone et n'avait pu absorber d'oxygène et se révéler par conséquent à l'analyse des gaz; tandis qu'elle était toujours sensible au colorimètre. Une expérience de contrôle consistant à analyser avec nos deux méthodes un sang de chien avant et après lui avoir fait respirer de l'oxyde de carbone, est venue confirmer notre hypothèse.

étalons se conservera encore mieux que la gelée glycérinée et picrocarminée des anciens. En tout cas, il sera toujours possible de refaire au bout d'un certain temps des vérifications analogues à celles dont je viens de parler ; n'est-ce pas ce que l'on est obligé de faire pour les thermomètres de précision? Ainsi donc, on peut arriver dans la construction de ces instruments à une exactitude et aussi à une constance bien suffisante. Toutefois, il ne serait peut être pas prudent de se livrer à une même série d'observations avec plusieurs instruments différents sans les avoir contrôlées au préalable.

Nous arrivons maintenant aux erreurs d'observations qui dépendent et des sens de l'observateur et des conditions dans lesquelles il s'est placé. J'ai indiqué plus haut les conditions nécessaires pour un bon examen : lumière blanche, pas trop intense, examens peu prolongés; et comme il est généralement facile de les remplir toutes, on pourra éviter les erreurs qui en dépendent. Quant aux erreurs personnelles proprement dites, je ne parlerai pas de celles que peuvent commettre des personnes qui sont plus ou moins sourdes pour les couleurs, cela n'a évidemment pas de limites, mais je veux parler de celles que peuvent commettre des observateurs bien doués, se servant de bons instruments, et se plaçant dans de bonnes conditions d'examen.

Lorsqu'on compare entre eux les résultats obtenus par un même observateur examinant à plusieurs reprises une même solution sanguine, on est frappé de la similitude des résultats. Entre les chiffres extrêmes, il pourra bien y avoir des divergences assez notables, 10 d'un côté, 10,50 de l'autre, parfois même plus; mais si l'on prend la moyenne d'un certain nombre d'examens, elle sera très sensiblement la même que celle d'un certain nombre d'autres examens. Ayant même conservé pendant plusieurs jours de suite une même solution sanguine, j'ai encore observé cette concordance d'un jour à l'autre, ou du moins je n'ai trouvé qu'une très légère augmentation due probablement à une concentration de sang par évaporation. Enfin, si l'on compare les résultats obtenus par plusieurs observateurs différents examinant tous un même sang, on trouvera des divergences un peu

plus considérables, non pas seulement entre les chiffres extrêmes, mais, même entre les moyennes observées par chacun d'eux. Quoique ces divergences soient bien moins considérables qu'avec l'autre appareil, il est nécessaire qu'une même série d'observations, surtout si elles se rapportent à des phénomènes modifiant peu la richesse en hémoglobine, soit faite par un même observateur ; à moins que par des examens préalables on ne se soit rendu compte des divergences personnelles.

En résumé, cet hémochromomètre peut être construit très exactement, et si l'on se place dans de bonnes conditions d'examen, les erreurs personnelles sont vraiment peu considérables. Il peut évidemment s'appliquer aux mêmes recherches physiologiques et pathologiques que l'ancien. Il exige, il est vrai, un peu plus de sang, mais cela n'excède pas les quantités que peut donner une simple piqûre du doigt, il reste donc toujours un instrument clinique. Enfin il est manifestement plus solide et plus portatif que l'ancien, tout en étant aussi maniable.

(La fin au prochain numéro.)

II

RECHERCHES TECHNIQUES SUR LE TISSU ÉLASTIQUE. — APPAREILS ÉLASTIQUES DE LA PEAU. — RAPPORTS DU TISSU MUSCULAIRE ET TISSU ÉLASTIQUE,

par F. BALZER, médecin des hôpitaux, chef du laboratoire de la Clinique de l'hôpital Saint-Louis.

Ce travail a pour but principal de faire connaître un procédé de coloration et d'éclaircissement des tissus que nous employons depuis plusieurs mois à l'hôpital Saint-Louis et qui nous paraît appelé à rendre des services en histologie. Nous n'avons guère utilisé cette méthode jusqu'ici que pour l'étude de la peau, du tissu élastique, et pour la recherche des parasites[1]. Mais il n'est pas douteux pour nous qu'elle puisse rendre encore de véritables services pour l'étude de presque tous les tissus normaux ou pathologiques, et nous avons eu maintes fois l'occasion de le constater depuis que nous l'employons. Cette méthode consiste essentiellement à combiner l'action des matières colorantes et des alcalis, de manière à mettre plus fructueusement à profit les effets que ces derniers produisent sur les éléments des tissus. Ces effets sont connus depuis longtemps et ce n'est pas une méthode nouvelle que nous apportons; c'est plutôt le perfectionnement des anciens procédés et leur adaptation possible à la recherche de nouveaux faits.

Nous entrerons immédiatement en matière en exposant nos procédés à l'occasion de l'étude de la peau.

[1] *Gazette médicale de Paris*, 1882.

I

APPAREILS ÉLASTIQUES DE LA PEAU.

La plupart des auteurs classiques décrivent brièvement le tissu élastique de la peau. Son étude pour eux se confond avec celle du tissu conjonctif du derme et la disposition des deux tissus ne fait pas l'objet d'une double description. Il est certain cependant que le tissu élastique occupe dans la peau une place spéciale. Il offre, surtout dans certaines régions une disposition si régulière, si caractéristique qu'on ne peut méconnaître son rôle; le tissu élastique apparaît nettement comme étant, plus encore que le tissu conjonctif, la charpente solide du derme et des organes de la peau.

Pour bien se rendre compte de cette vérité, il est nécessaire de recourir à des procédés qui permettent d'isoler le tissu élastique en le séparant des divers éléments qui le cachent à l'observation. Les acides, l'ammoniaque, la potasse, la soude, les digestions artificielles (Stirling)[1] ont été employés dans ce but avec grand avantage.

La potasse et la soude notamment agissent en éclaircissant, en dissociant, ou en détruisant tous les éléments sauf le tissu élastique, mais celui-ci présente parfois des fibres tellement grêles et délicates qu'elles échapperaient à l'œil de l'observateur, si les méthodes de coloration ne permettaient de les mettre en évidence, C'est là le principe de notre méthode : 1° détruire partiellement ou complètement les éléments autres que le tissu élastique; 2° colorer vivement celui-ci pour l'observer facilement. La potasse et la soude remplissent le premier but, l'éosine[2] remplit le second. On peut dans l'application de la méthode suivre deux procédés différents :

A. — Au sortir de l'eau distillée, la coupe fine de la peau est colorée sur la lame de verre à l'aide de l'éosine à l'alcool

[1] Beitrage, *zur Anatomie der cutis der hundes.*, Arbeiten *aug der Phys. durch.*, Ludwig, 1875.

[2] On peut aussi employer le bleu de quinoléine dont la potasse favorise également l'action, ainsi que l'a bien montré M. Ranvier, mais il nous a paru présenter moins d'avantages que l'éosine, même lorsqu'on le combine avec elle

que nous employons de préférence à cause de son maniement rapide et facile. Au bout de quelques minutes, la coupe est lavée sur la lame de verre, à l'aide de la solution de soude ou de potasse à 40 0/0 pour enlever l'éosine non fixée. Elle est ensuite montée dans la solution de potasse à 40 0/0. C'est là le procédé le meilleur, le plus prompt, celui que nous employons journellement. Une fois la préparation terminée, la potasse agit en éclaircissant le tissu conjonctif et les épithéliums. Elle met en relief les fibres élastiques qui prennent une coloration d'un rouge violacé très intense. Elle fixe l'éosine sur les fibres élastiques, comme l'acide acétique fixe le carmin sur les noyaux des cellules; les fibres élastiques les plus fines apparaissent avec la plus grande netteté, on dirait qu'elles ont été en quelque sorte injectées. Ces effets se produisent au bout de quelques heures, ils sont très appréciables dès le lendemain, et s'accusent de plus en plus les jours suivants. Lorsque la préparation a été faite et maniée avec précaution, aucun des éléments ne se trouve détruit ; on voit nettement les épithéliums glandulaires, les cellules du tissu conjonctif, l'épiderme dont les cellules sont un peu dissociées et dont l'éléïdine semble avoir disparu. Mais souvent le moindre choc suffit pour détacher ou écraser ces éléments, et le tissu élastique seul conserve tous ses caractères. Lorsqu'on veut détruire complètement tous les éléments sauf le tissu élastique, il faut faire séjourner la préparation dans une solution de potasse à 10 0/0, ou encore lui faire subir à plusieurs reprises des bains alternatifs dans la potasse et dans l'eau distillée. Finalement, on monte dans la potasse à 40 0/0, dans laquelle on peut, en lutant avec soin, très bien conserver les préparations. On peut encore substituer à la potasse qui parfois s'évapore au bout de quelques jours, une solution saturée d'acétate de potasse, que l'on introduit seulement sur les bords de la lamelle de verre. On lute ensuite à la paraffine et à la cire.

B. — Dans le second procédé, on suit un ordre inverse. On commence par faire agir la solution caustique sur la coupe, puis, quand on juge suffisante la destruction des tissus étrangers, on colore à l'éosine et on monte dans la potasse à 40 0/0 ou dans la solution d'acétate de potasse. Cette manière de

faire offre des avantages et des inconvénients. Elle est plus lente, demande plus de surveillance, plus de soins; d'autre part, elle permet l'emploi de substances colorantes autres que l'éosine. Après avoir lavé la coupe pour la débarrasser de la solution caustique, on peut colorer à l'aide du picro-carminate ou de l'acide picrique ou de toute autre matière colorante et monter la coupe dans la glycérine. Jusqu'à présent, c'est le premier procédé qui nous a donné les meilleurs résultats, sans comparaison. Enfin l'ammoniaque peut aussi être employée, comme la soude et la potasse, mais elle fixe moins rapidement et moins nettement l'éosine sur les fibres élastiques.

Réseaux élastiques du derme. — En examinant une coupe de la peau traitée par le premier procédé, on voit que la charpente élastique du derme doit être envisagée dans la couche profonde et dans la couche superficielle de la peau.

a. *Réseau profond.* — Nous serons très bref sur la trame élastique des parties moyennes et profondes du derme. Ces régions sont très riches en fibres élastiques, surtout dans certaines parties du corps, dans la peau du scrotum, par exemple. Le tissu élastique mis en relief par l'éosine semble parfois constituer presque toute la peau et l'emporter par son abondance sur le tissu conjonctif. Il forme des couches parallèles à la surface de la peau ; d'une manière générale, sa direction est commandée par la disposition des papilles, des poils et des glandes que ses faisceaux contournent et enveloppent en s'entrecroisant d'une manière régulière. Les fibres sont d'une épaisseur très variable, il existe des *lames* de substance élastique, plus ou moins larges, et d'où partent de nombreuses fibres. Cette disposition se voit surtout au scrotum que nous prenons en ce moment comme type de description.

b. *Réseau superficiel.* — C'est le réseau des papilles, il forme une bande presque continue, systématiquement disposée dans l'épaisseur des papilles et dans leur intervalle.

Dans l'intervalle des papilles, le système élastique est richement fourni, constitué par des fibres ordinairement volumineuses. Elles forment un treillage solide qui longe la membrane basale enveloppant complètement le prolongement interpapillaire du corps muqueux.

Ce système se continue sans interruption avec la charpente élastique des crêtes papillaires, charpente qui est disposée de plusieurs manières différentes. Dans certaines papilles, le réseau élastique forme une véritable cage conique ou elliptique, assez régulièrement close par des fibres arciformes. Dans d'autres papilles le système élastique ressemble à une sorte de buisson épineux, conique, dans l'épaisseur duquel les fibres s'entrecroisent irrégulièrement. tandis que sur les parties latérales, au contraire, elles se dirigent perpendiculairement vers la paroi épithéliale de la papille. Il n'est pas rare de voir les fibres les plus délicates naître d'une rangée de fibres volumineuses situées vers la partie moyenne de la papille et disposées de manière à dessiner sa forme plus ou moins régulièrement. Quant aux fibres verticales qui émanent de la partie convexe de cette cage élastique, elles se dirigent vers la membrane basale. Ces fibres sont souvent d'une finesse et d'une gracilité extrême, et se colorent délicatement en rose par l'éosine. Il arrive parfois qu'elles franchissent la membrane basale et qu'elles pénètrent jusque dans les espaces qui séparent les cellules de la première rangée du corps muqueux. Cette pénétration se voit tantôt sur les parties latérales, tantôt au sommet des papilles. Elle est loin d'ailleurs d'être constante et ne s'observe que dans les papilles très riches en fibres élastiques[1].

Appareil élastique des glandes sudoripares. — L'emploi de l'éosine et des alcalis caustiques permet de reconnaître aux glandes sudoripares un appareil élastique disposé d'une manière remarquable. Les fibres qui le constituent sont, d'une gracilité telle qu'elles sont masquées facilement par les gaines conjonctives et les fibres musculaires. Après avoir fait agir énergiquement la potasse de manière à détruire ces deux tissus, on distingue dans l'épaisseur du glomérule deux réseaux élastiques : 1° un réseau *interlubulaire*, formé de

[1] Nous avons communiqué ce fait à la Société anatomique et montré les préparations dans nos conférences de l'hôpital Saint-Louis. Depuis, nous l'avons vérifié de nouveau dans les papilles de la langue du chat et du chien, munies comme on le sait, d'un appareil élastique très riche. Cette pénétration ne doit pas paraître trop extraordinaire, si l'on songe que des appareils nerveux beaucoup plus délicats existent également dans le corps de Malpighi.

fibres élastiques assez volumineuses qui serpentent entre les tubes en suivant assez régulièrement leur direction. De ce réseau partent des fibres qui vont rejoindre l'appareil élastique appartenant en propre au tube glandulaire ; 2° *Appareil tubulaire*, cet appareil existe dans toute l'étendue du tube sudoripare sécréteur et excréteur, offrant partout à peu près la même disposition. Il est constitué par une série d'anneaux anastomosés rappelant l'appareil des trachées d'insectes, formant une sorte de ressort en boudin assez régulier qui encadre le tube. Les anneaux de cette cage élastique peuvent se rapprocher facilement les uns des autres, mais ils ne peuvent s'écarter au delà d'une certaine limite, parce qu'ils sont reliés entre eux par des fibres longitudinales solides avec lesquelles ils s'anastomosent. La disposition de cet appareil montre bien évidemment qu'il est destiné à faciliter l'expulsion de la sueur, en aidant à l'action des fibres musculaires, en les suppléant au besoin dans les parties où elles font défaut. En même temps que la double gaine conjonctive. Il donne de la consistance au tube sudoripare et maintient son calibre.

Le tissu élastique affecte encore une disposition assez régulière autour des *glandes sébacées* qui sont entourées partout par une couche continue de fibres transversales et longitudinales plus ou moins épaisses. Au nez, des trousseaux élastiques épais enveloppent la glande entière, tandis que des bandes élastiques plus minces entourent séparément chaque cul-de-sac.

Il en est de même autour des *poils*. Des *paniers élastiques*, suivant l'expression employée par Stirling qui les a décrits dans la peau du chien, composés de fibres longitudinales et transversales, les enveloppent dans toute leur étendue. De même que dans le corps muqueux, on voit parfois quelques fibres pénétrer dans les premières cellules de la gaine épithéliale externe. Ce sont des fibres longitudinales qui présentent les rapports les plus immédiats avec cette gaine. Mais il n'est pas rare de voir des faisceaux de fibres élastiques longitudinales devenir horizontales en formant des anses autour du poil. Très souvent aussi, arrivées au niveau du fon-

flement bulbaire du poil, les fibres longitudinales s'écartent de la papille pour s'enfoncer verticalement dans le derme. De même, au niveau du follicule pileux, elles vont rejoindre le réseau élastique superficiel du derme de sorte que l'appareil enveloppe étroitement le follicule pileux à sa partie moyenne et s'en dégage à son col et à sa base d'implantation.

Enfin, les fibres élastiques accompagnent aussi les *muscles lisses* de la peau : de minces fibres pénètrent *dans leur épaisseur* entre les fibres-cellules et les suivent dans toute leur longueur ; on les distingue très facilement sur les coupes transversales. D'autre part, ils sont *enveloppés* souvent par des faisceaux longitudinaux plus solides anastomosés avec le réseau du derme, et qui leur forment une sorte d'étui élastique. Ces faisceaux convergent vers l'extrémité libre du muscle, de manière à lui constituer de véritables petits tendons élastiques qui se séparent ensuite en éventail plus ou moins régulier et vont se continuer avec le réseau élastique du derme.

C'est évidemment sur cet appareil élastique annexé aux muscles lisses que s'exercent les tractions déterminées par ceux-ci. Les tractions se font sentir non seulement à leurs extrémités, mais encore sur leur trajet par l'intermédiaire des fibres qui relient l'aponévrose élastique aux réseaux élastiques du derme.

Nous avons retrouvé partout ces appareils élastiques amenés aux muscles lisses, au scrotum, au mamelon, au cuir chevelu, dans la peau de l'abdomen. Mais leur constitution est loin d'être toujours complète. Ce qu'il est important de connaître, c'est la présence constante de ces faisceaux élastiques dans l'épaisseur et à la surface des muscles, et leurs connexions avec les réseaux élastiques du derme qui de cette manière servent à fixer les muscles et fournissent des points d'appui pour leurs contractions.

Nous ne ferons que signaler les fibres élastiques annexées aux gaines conjonctives des corpuscules de Pacini, et qui offrent la même disposition régulière. On les voit surtout à la périphérie des corpuscules, elles semblent disparaître à mesure qu'on se rapproche de l'appareil nerveux central.

II

RAPPORTS DU TISSU MUSCULAIRE ET DU TISSU ÉLASTIQUE.

Après ces premières recherches sur le tissu élastique de la peau, nous avons appliqué notre procédé à l'étude de ce tissu dans les divers organes. Nous nous arrêterons seulement dans ce travail à l'étude des rapports des tissus musculaires lisses et striés avec le tissu élastique.

Treitz[1] avait décrit les fibres élastiques annexées aux muscles lisses dans plusieurs organes, dans les muscles longitudinaux de l'œsophage, dans le rectum, dans la vessie, dans le dartos. Il décrit dans tous ces organes des *tendons élastiques annexés aux muscles de la vie organique*. Dans cet important travail peu cité par les auteurs classiques, bien que la thèse de M. Marc Sée l'ait fait connaître[2], Treitz pose la loi suivante : *Partout où des fibres musculaires lisses se fixent sur d'autres organes, elles sont pourvues de tendons uniquement formés de tissu élastique*. En d'autres termes, les muscles lisses auraient alors avec les fibres élastiques, les mêmes rapports que les muscles striés avec le tissu fibreux des tendons.

J'ai vu facilement à l'aide de l'éosine et de la potasse des fibres musculaires s'insérer directement sur les fibres élastiques. Celles-ci cependant ne me paraissent pas devoir être envisagées à ce seul point de vue dans leurs rapports avec les fibres musculaires. Dans certaines régions riches en fibres lisses, au mamelon, par exemple, il s'en faut qu'on voie tous les petits muscles se terminer par un appareil semblable à celui que nous avons décrit pour la peau. Le plus souvent, au contraire, les muscles sont seulement accompagnés par un certain nombre de fibres élastiques situées dans leur épaisseur et latéralement. Ces systèmes incomplets se voient aussi dans certains muscles de la peau. Les fibres musculaires prennent un point d'appui, non seulement sur les fibres élastiques placées aux extrémités du petit muscle, mais encore

[1] Prager, *Vierteljahrssch*, 1853, t. I.
[2] Marc Sée. *Th. d'agrég.*, 1860.

et peut-être davantage sur les fibres qui l'enveloppent et snr celles qui sont placées dans son épaisseur et que Treitz avait bien vues également. Le muscle lisse, dans toute son étendue s'attache à des cordages élastiques formant un appareil plus ou moins régulier à sa périphérie et dans son épaisseur et destinés à la fois à lui servir de points d'appui et sans doute aussi à lui rendre sa forme première après la contraction. La nécessité de ces points d'appui multiples est en rapport avec le siège, les fonctions particulières de ces muscles, peut-être aussi avec le peu de longueur des éléments musculaires.

Des appareils élastiques encore moins complets existent dans d'autres organes. Dans l'estomac, dans l'intestin, on voit les faisceaux de fibres musculaires accompagnés à leur périphérie par des fibres élastiques qui leur constituent une sorte de loge grillée dans laquelle le muscle se contracte. Là encore il prend son point d'appui non seulement sur les cordages élastiques périphériques, mais encore sur ceux qui cloisonnent l'intérieur de ces loges dans divers sens[1].

Dans les parois de l'utérus, les faisceaux musculaires sont accompagnés par des fibres élastiques, comme dans le tube digestif. Ce tissu s'y trouve cependant en quantité beaucoup moindre, surtout à mesure qu'on approche de la muqueuse.

L'étude des rapports du tissu musculaire et du tissu élastique est d'ailleurs très facile à l'aide de notre méthode. Lorsqu'on met dans la solution de potasse une coupe de tissu musculaire traitée par l'éosine, on la voit immédiatement s'é-

[1] Le tube digestif est plus riche en tissu élastique que ne l'ont admis jusqu'ici les auteurs. Il forme une bande très épaisse qui enveloppe la couche musculaire sous-glandulaire et pénètre aussi dans son épaisseur. De cette bande partent des fibres qui pénètrent dans la muqueuse entre les culs-de-sac glandulaires et deviennent de plus en plus grêles en se perdant au niveau du goulot des glandes. Il ne s'agit pas du tissu élastique des artérioles de la muqueuse, mais bien des fibres annexées aux petits muscles interglandulaires. Ces dispositions que nous avons vérifiées chez le chien et chez le chat, se retrouvent dans l'intestin grêle comme dans l'estomac. C'est dans cet organe toutefois que le tissu élastique nous a paru le plus abondant. C'est dans le tissu conjonctif sous-muqueux qu'on en voit le moins; on n'y aperçoit que quelques fibres émanées des vaisseaux, et des fibres qui relient le tissu élastique de la muqueuse à celui des couches musculaires.

taler, doubler presque d'étendue. Ce phénomène est le résultat de l'action dissociante exercée par la potasse sur le ciment interfibrillaire. Lorsqu'on examine la coupe, on voit toutes les cellules séparées les unes des autres par un espace vide au moins égal à leur épaisseur, et dans lequel se voient facilement les fibres élastiques lorsqu'elles existent.

Les deux tissus, en effet, ne sont pas indissolublement liés l'un à l'autre ; peu abondant dans les parois utérines, le tissu élastique l'est encore moins dans certaines artérioles dont la paroi contractile est constituée presque entièrement par des fibres musculaires lisses (Ex. : artérioles de l'encéphale)[1].

On peut donc distinguer plusieurs variétés de types dans les dispositions qu'affectent les éléments élastiques par rapport aux éléments musculaires : 1° les faisceaux musculaires sont munis d'appareils élastiques complets dont les fibres peuvent se condenser à leurs extrémités ainsi que l'a décrit Treitz, de manière à leur constituer des tendons élastiques plus ou moins régulièrement disposés. (Ex. : muscles longitudinaux de l'œsophage, du duodenum, du rectum ; de la vessie et du dartos, suivant Treitz, liste à laquelle nous ajouterons les muscles de la peau ;) 2° les faisceaux se contractent dans une sorte de cage élastique cloisonnée sur laquelle ils peuvent prendre un point d'appui (Ex. : estomac, intestin); 3° ils sont simplement accompagnés par un certain nombre de fibres élastiques irrégulièrement disposées à leur périphérie et dans leur épaisseur (Ex. : utérus).

Rapports du tissu élastique avec les muscles striés. — Les remarques que nous venons de faire à propos des muscles lisses s'appliquent à certains muscles striés et plus spécialement à ceux qui ne prennent pas leurs insertions sur l'appareil osseux. Les muscles de la langue que nous avons étudiés à l'aide de notre méthode, chez le chat et chez le chien, sont munis d'appareils élastiques très complets. Les coupes transversales des faisceaux montrent ceux-ci entourés d'anneaux élastiques qui les enveloppent complètement, tandis qu'autour

[1] Voir dans RANVIER la description des paniers élastiques de la paroi des grosses artères et leurs rapports avec le tissu musculaire (*Leçons sur le système musculaire*, rec. par RENAULT, Paris, 1880, p. 389 et suiv.).



des faisceaux longitudinaux on aperçoit des fibres élastiques qui les accompagnent dans toute leur longueur. Enfin nous avons vu très nettement les fibres musculaires qui, comme on le sait, se terminent en pointe dans la muqueuse de la langue[1], se continuer *directement* avec une ou plusieurs fibres élastiques qui vont se perdre dans le réseau élastique de la muqueuse.

La continuité peut être tellement régulière que l'on pourrait croire parfois que la substance musculaire se transforme en substance élastique. Mais sur d'autres points on voit manifestement ces fibres élastiques terminales se continuer avec les fibres de l'appareil élastique qui enveloppe le faisceau musculaire. Vraisemblablement elles s'attachent à sa gaine sarcolemmique de la même manière que les tendons fibreux s'attachent à celles des muscles des membres[2].

Cette disposition n'est certainement pas limitée à la langue, nous l'avons retrouvée pour les muscles de l'aile du nez qui s'insèrent sur les cartilages à l'aide de véritables tendons élastiques. Il est probable qu'elle se retrouve pour les muscles peauciers et partout, en un mot, où les muscles ne rencontrent plus le squelette. Leurs extrémités viennent alors s'attacher aux appareils qui en tiennent en quelque sorte la place dans les tissus mous, c'est-à-dire aux réseaux élastiques.

L'étude du myocarde est intéressante à ce point de vue. Sur des coupes de l'oreillette droite comprenant l'anneau fibreux de l'orifice tricuspide, on voit les faisceaux musculaires enveloppés d'appareils élastiques très solides qui les accompagnent dans toute leur étendue. Au niveau de l'anneau fibreux, les faisceaux musculaires se terminent en pointes très

[1] Ces terminaisons en pointes appartiennent d'une manière générale à tous les muscles striés (*Amici Ranvier*).

[2] Le sacrolemme est-il de nature élastique et les fibres élastiques n'en sont-elles qu'une expansion? M. Ranvier qui s'est appesanti sur ce sujet (*loc. cit.*, p. 63 et suiv.) ne donne pas de conclusions définitives. Nous avons vu, après l'action de l'éosine et de la potasse, le sarcolemme présenter dans les coupes et dans les tissus dissociés, une coloration violacée rappelant celle que prennent les membranes élastiques des vaisseaux; mais d'autre part, on peut très bien à l'aide des dissociations distinguer les fibres élastiques du myolemme et les voir ramper à sa surface sans se confondre avec lui. Nous attendrons donc pour nous prononcer le résultat des recherches que nous avons entreprises sur ce ponit spécial.

fines[1] résultant comme dans la langue, de la dissociation de leurs fibres. Ces pointes sont immédiatement enveloppées de fibrilles élastiques qui semblent se confondre avec leur substance et qui s'épanouissant en un pinceau élégant, vont se perdre dans les réseaux élastiques de l'anneau fibreux.

Sur le cœur d'enfant qui a été examiné, cette disposition se voyait avec la plus grande netteté. Elle appartient au tissu des oreillettes bien plus qu'à celui des ventricules beaucoup moins riche d'ailleurs en tissu élastique. Il semble, d'une manière générale, que pour les muscles striés comme pour les muscles lisses, il y ait opposition entre l'abondance du tissu musculaire et celle du tissu élastique, opposition évidemment en rapport avec le rôle physiologique des organes. Les muscles des membres dont le champ d'extension est limité, contiennent peu de fibres élastiques. Les oreillettes, réservoirs presque passifs de la masse sanguine, en contiennent beaucoup plus que les ventricules, organes éminemment actifs chargés de mettre tout le sang en mouvement. Même opposition entre l'utérus, avant tout organe musculaire, et le vagin très riche en tissu élastique. Nous pourrions citer ici encore d'autres exemples du même genre montrant tous que c'est à la fois dans la considération des rapports anatomiques, ainsi que le pensait Treitz, et dans celle du fonctionnement particulier des divers appareils musculaires qu'il faut chercher les lois qui régissent les connexions des tissus musculaires avec le tissu élastique.

EXPLICATION DE LA PLANCHE X, 2e PARTIE.

Fig. 1. — Appareil élastique des crêtes papillaires de la peau du scrotum.

Fig. 2 et 3. — Appareil élastique du glomérule sudoripare (fig. 2), et du tube excréteur de la glande sudoripare (fig. 3).

[1] Pitres. Note sur le mode d'insection du réseau musculaire du cœur (*Bull. de la Soc. anat. de Bordeaux*, p. 169, 1881 et *Revue mensuelle*, n° 8, 1882).

III

LES NERFS VASO-DILATATEURS DE L'OREILLE EXTERNE

par MM.

A. DASTRE,
professeur suppléant de physiologie à la Sorbonne.

J.-P. MORAT,
professeur de physiologie à la Faculté de médecine de Lille.

(Travail du laboratoire de physiologie de la Faculté des sciences de Paris et de la Faculté de médecine de Lille.)

I.

NATURE DU PROBLÈME. — PROGRAMME DES RECHERCHES.

Nous poursuivons ici l'étude de l'innervation des vaisseaux cutanés, et particulièrement celle des nerfs vaso-dilatateurs, incomparablement moins connus que leurs antagonistes les constricteurs. C'est en multipliant les exemples particuliers et en les confrontant qu'on acquerra un ensemble de données suffisant pour arriver à une conception générale de ce système de nerfs.

Pour chaque région isolée, nous avons tout d'abord un double problème à résoudre : 1° chercher le moyen de démontrer, pour cette région, l'existence des nerfs dilatateurs (nous supposons implicitement qu'ils existent partout) ; 2° savoir de quelle partie des centres nerveux viennent ces nerfs, quel trajet ils suivent, dans quels cordons nerveux ils sont contenus. Mais cela ne suffit pas encore.

Ces nerfs, comme tous ceux de la vie végétative, obéissent à des sollicitations qui ne sont pas volontaires. Les excitations qui les mettent en jeu sont automotrices ou réflexes, le plus habituellement réflexes : elles leur sont apportées par des nerfs sensitifs qui les recueillent à la périphérie sur quelque surface cutanée ou muqueuse, en vue de quelque fonction à remplir. Entre autres fonctions qu'on peut leur assigner, les nerfs vaso-moteurs sont spécialement chargés de régler la température des animaux. Ils ont encore une fonction plus générale : par le jeu des réflexes, par les rapports fonctionnels que ces réflexes établissent entre les organes superficiels et profonds, on explique très simplement comment, grâce au système nerveux, s'entretiennent, se règlent et s'équilibrent les fonctions dites de nutrition.

Il résulte de là que dans chaque cas particulier, l'on a un double problème anatomique et physiologique à résoudre ; c'est d'abord de discerner dans les cordons nerveux d'une région, ceux qui représentent les éléments dilatateurs, et de déterminer les propriétés spéciales de ces éléments. D'autre part il faut faire la synthèse de ces données, et montrer comment ces éléments s'associent en vue d'une fonction déterminée.

C'est une étude de ce genre que nous avons entreprise déjà, en faisant l'histoire complète des nerfs vaso-dilatateurs bucco-faciaux. Nous exposerons ici les recherches que nous avons faites sur l'innervation vaso-dilatatrice de l'oreille externe. Après avoir rappelé les tentatives de nos prédécesseurs, nous aurons à faire connaître, d'après nos recherches, le trajet des nerfs dilatateurs, et le lieu de leur origine ; nous aurons à montrer quelle part revient à ces éléments, dans les phénomènes de vaso-dilatation réflexe plus anciennement connus ; comment, enfin, nos propres résultats s'ajoutent à ces anciennes données et les expliquent.

Les procédés d'observation varient nécessairement avec la région que l'on étudie. Il n'est pas toujours facile de se rendre compte des modifications de calibre éprouvées par les vaisseaux, sous l'influence de l'excitation des nerfs, et d'ap-

préciser les changements circulatoires qui en sont la conséquence.

Un petit nombre de régions seulement se prêtent à l'examen de la circulation pour ainsi dire à ciel découvert, sans aucune mutilation : de ce nombre sont les muqueuses linguale, géniale, gingivale et palatine, la muqueuse conjonctive et la muqueuse nasale elle-même dans une petite étendue. La peau, recouverte presque partout de poils chez les animaux, n'est guère favorable à ce genre d'observations, sauf pourtant les régions cutanées plus ou moins glabres qui avoisinent les orifices de la bouche et des narines, ainsi que la pulpe des doigts. Le pavillon de l'oreille fait une heureuse exception; c'est, sans contredit chez les animaux, l'un des organes les plus propices à l'étude des mouvements des vaisseaux et de ce qu'on appelle les circulations locales. L'oreille du lapin présente des conditions particulièrement favorables. Ses dimensions relativement considérables, la faible épaisseur et la transparence de son tissu, sa riche vascularisation en font un des objets les plus commodes pour l'observation des phénomènes circulatoires ; ces particularités de sa structure l'avaient depuis longtemps désignée aux physiologistes pour ce genre de recherches et on se rappelle qu'elle a été le théâtre de la découverte fondamentale qui a inauguré l'étude des nerfs vaso-moteurs.

Depuis que l'attention des physiologistes a été attirée sur elle par les expériences de Cl. Bernard et de Brown-Sequard, la circulation de l'oreille du lapin a été étudiée dans ses moindres détails. Parmi les observations les plus curieuses et les plus importantes il faut signaler celles de Schiff, sur les contractions rhythmiques des vaisseaux de cet organe.

§. I. *Mouvements rhythmiques des vaisseaux de l'oreille.* — Nous supposons l'animal au repos, parfaitement immobile. On a choisi un lapin de pelage blanc, pour que le pigment cutané ne trouble pas la transparence des parties. On observe attentivement l'artère médiane de l'oreille.



Cette artère a la forme d'un cordon cylindroïde grêle et très allongé. A certains moments on voit brusquement ce vaisseau se dilater dans toute son étendue : il peut ainsi doubler et même tripler de calibre. Cet état de dilatation se maintient pendant quelques secondes ; puis le vaisseau se resserre peu à peu, devient filiforme, jusqu'à ce qu'il survienne une nouvelle dilatation suivie des mêmes alternatives. L'artère auriculaire présente ainsi des mouvements périodiques de diastole et de systole, les premiers un peu plus rapides que les autres.

La plus simple observation suffit à montrer que ces mouvements ne coïncident pas avec ceux du cœur, et sont indépendants des alternatives de la respiration. Leur rhythme est moins régulier, et surtout beaucoup plus lent que celui des mouvements respiratoires ; ce ne sont donc point des mouvements communiqués, passifs ; ce sont des contractions propres aux vaisseaux, des mouvements actifs reconnaissant pour facteurs immédiats les muscles et les nerfs vasculaires. Les artères sont habituellement dans un état intermédiaire entre la contraction et la dilatation, qu'on appelle l'état tonique ; mais, cet état de demi-contraction n'est pas fixe. Le vaisseau n'est pas immobilisé dans ce demi-resserrement; tantôt la dilatation l'emporte et tantôt la contraction, comme si l'état moyen était le plus difficile à maintenir d'une façon permanente et qu'il fût le résultat d'une lutte entre deux puissances antagonistes de force égale. Mais, que l'influence d'une excitation directe ou réflexe vienne à faire pencher la balance et à dilater ou à contracter franchement le vaisseau, même pendant un temps assez long, alors les oscillations disparaissent ; on n'observe plus les alternatives de relâchement et de contraction ; le mouvement rhythmique cesse, le calibre du vaisseau reste égal à lui-même pendant tout le temps de la contraction ou pendant tout le temps de la dilatation. L'effet sera encore le même, si l'excitation est physiologique, c'est-à-dire normale au lieu d'être artificielle.

Les choses se passent donc bien comme si le rhythme était dû à un antagonisme instable entre les deux ordres de

nerfs qui régissent le vaisseau. Il cesse précisément quand l'une ou l'autre de ces deux influences nerveuses prédomine, quand le nerf constricteur ou quand le nerf dilatateur entrent en jeu.

Ces mouvements propres aux vaisseaux peuvent s'observer encore dans d'autres régions, et dans des conditions variées. Lorsqu'on recueille le tracé de la circulation d'un membre il n'est pas rare de voir survenir des variations de la pression d'un rhythme plus lent que celui des mouvements respiratoires, et qui, bien vraisemblablement tiennent à une contraction rhythmée des vaisseaux. Nous avons eu récemment l'occasion de les voir et de les inscrire chez l'homme, dans des conditions d'une grande netteté.

Ce qui prouve que ces variations locales du calibre des vaisseaux sont bien sous la dépendance des puissances contractiles propres à ces vaisseaux mêmes, c'est qu'examinées simultanément dans diverses régions elles ne présentent entre elles aucune concordance. Elles ne peuvent donc dépendre directement d'une augmentation temporaire, rhythmée, de la force des contractions du cœur. Notons pourtant qu'elles sont simultanées dans les régions symétriques : c'est au moins ce qui s'observe sur les oreilles du lapin dans les conditions normales. La dilatation cesse et recommence dans l'artère auriculaire d'un côté, exactement au moment qu'elle cesse et recommence du côté opposé.

On a comparé ces mouvements des artères aux battements cardiaques : cette comparaison est juste, si elle n'exprime que le fait de la contraction périodique des vaisseaux, voire même l'analogie des causes qui engendrent le rhythme dans ceux-ci et dans le cœur. Si, à cet égard, ils méritent le nom de *cœurs accessoires* que Schiff leur a donné, il n'en est plus de même lorsque l'on envisage leur rôle dans le jeu de la circulation, et la manière dont ils interviennent dans le mouvement du sang. En effet, tandis que la contraction du cœur a pour résultat de faire progresser le liquide sanguin,

la contraction des vaisseaux, tout au contraire, ne peut avoir pour conséquence que d'en ralentir le cours.

L'artère qui se contracte est un robinet qui se ferme. Que cette contraction s'opère d'une façon uniforme et soutenue ou qu'elle se fasse par à-coups, avec des intermittences de relâchement, le résultat sera toujours le même ; ce sera un ralentissement du cours du sang ou, pour mieux dire, une diminution de son débit. Le muscle vasculaire est l'antagoniste du muscle cardiaque : celui-ci lance le sang en masse dans le système vasculaire, celui-là étrangle le conduit dans lequel le liquide est poussé, et, par conséquent, fait obstacle à la circulation. Le cœur en se contractant lutte contre la résistance du vaisseau ; le vaisseau, en se relâchant, favorise l'action du cœur.

Ce point établi, qu'il y a antagonisme fonctionnel entre le cœur et les vaisseaux, le mode de fonctionnement de ces deux ordres de muscles présente plus d'un trait de ressemblance ; l'un des plus remarquables c'est précisément la forme rhythmée de leurs contractions.

Les deux rhythmes (vasculaire et cardiaque), sont, nous l'avons dit, parfaitement indépendants l'un de l'autre : celui des vaisseaux infiniment plus lent que celui du cœur ; bien plus, chaque vaisseau paraît avoir son rhythme particulier.

Tandis que le jeu périodique du cœur a une raison d'être évidente, le rhythme des vaisseaux nous surprend parce qu'il semble n'avoir rien de nécessaire.

Le cœur pousse dans le système circulatoire, par fractions séparées, des ondées successives qu'il reçoit des veines. Il faut qu'il s'emplisse pour pouvoir se vider, il faut qu'il cesse de se contracter pendant un temps pour se remplir de nouveau.

Au contraire, la contraction des muscles des vaisseaux ayant surtout pour résultat de s'opposer au cours du sang, d'arrêter la colonne sanguine qui fait effort pour les dilater et les traverser, ces muscles rempliraient cet office tout aussi bien et même plus efficacement en se contractant d'une façon soutenue. C'est d'ailleurs ce qui arrive lorsque la fonction

vasculaire s'exagère ; les intermittences cessent dans les cas d'anémie ou de congestion intense. Utilisés pour des buts opposés, les vaisseaux et le cœur présentent, toutefois, les plus grandes analogies dans le mode et le mécamisme de leur fonctionnement. Pour ce qui est du rhythme, c'est un caractère si général des fonctions organiques que nous ne devons pas être étonnés de le retrouver là-même où il ne paraissait nullement nécessaire.

Avant d'aborder l'objet particulier que nous nous proposons, c'est-à-dire l'histoire des vaso-dilatateurs auriculaires et des modifications de calibre qu'ils déterminent, il était nécessaire de bien connaître celles qui naissent spontanément sous les yeux de l'observateur. Ces mouvements spontanés, comme nous le verrons, ne sont pas de nature à gêner la recherche des mouvements provoqués, à la condition qu'on soit prévenu de leur existence, de leur intensité, de leur nombre et des phases diverses qu'ils peuvent présenter.

II

ORIGINE ET TRAJET DES NERFS VASO-DILATATEURS DE L'OREILLE EXTERNE.

Lorsque Cl. Bernard eut fait connaître en 1858 les propriétés vaso-dilatatrices de la corde du tympan, la plupart des physiologistes et lui-même voulurent savoir s'il existait d'autres nerfs du même genre. L'oreille externe se présentait comme un champ d'investigation naturellement désigné ; la circulation y est facile à observer, les nerfs y sont aisés à découvrir et à expérimenter. De là, beaucoup de tentatives que nous devons analyser brièvement.

§ 1. *Nerfs de l'oreille. — État de nos connaissances sur leur rôle vaso-moteur.* — Tous les nerfs qui se rendent au pavillon de l'oreille ont été expérimentés dans le dessein de connaître leur action sur les vaisseaux. Ces nerfs sont les suivants :



1° Le nerf *auriculo-cervical*, branche nerveuse considérable qui tire son origine principale de la deuxième paire cervicale et quelques filets de la troisième paire cervicale. Cette branche après avoir traversé les muscles du cou devient superficielle, remonte du côté de la tête, aborde le pavillon de l'oreille par sa face postérieure, se place en dehors de la veine médiane, suit la direction des vaisseaux et se répand en ramifications dans la peau qui revêt les deux faces du cartilage auriculaire.

2° La branche *auriculo-temporale* du maxillaire inférieur, ou pour mieux dire l'une des divisions de cette branche *auriculo-temporale* ou *temporale superficielle*, qui provient du trijumeau. Né du maxillaire inférieur, ce rameau très grêle, passe en arrière du condyle de la machoire, s'unit le plus souvent à l'un des rameaux du facial destinés à l'oreille externe (nerf auriculaire antérieur). Ce tronc mixte se distribue aux muscles et à la peau du pavillon.

3° Enfin le *grand sympathique*. Les plexus qui suivent la carotide externe et ses branches terminales, envoient des ramifications spécialement destinées aux vaisseaux de l'oreille. Il est presque superflu de rappeler qu'au niveau de chacun de ses ganglions le sympathique est mis en relation avec les racines médullaires par l'intermédiaire des rameaux communicants. Les origines du sympathique se trouvent ainsi réparties dans toute l'étendue de la moelle ; et chacun de ses rameaux communicants peut représenter l'origine des vasomoteurs d'une région donnée.

En résumé, outre les rameaux que le sympathique lui envoie, l'oreille externe reçoit des nerf du plexus cervical, du facial et du trijumeau.

Examinons maintenant ces nerfs au point de vue physiologique :

1° L'auriculo-cervical est un nerf de sensibilité. A ses éléments sensitifs se trouvent pourtant mélangés des éléments vaso-moteurs constricteurs. Lorsqu'on a coupé ce nerf, on voit les vaisseaux auriculaires surtout vers l'extrémité du pavillon se dilater légèrement. Lorsqu'on applique l'excitant électrique sur le bout périphérique du nerf coupé les vais-

seaux se contractent. A l'intensité près, les phénomènes observés sont du même ordre et du même sens que ceux qui suivent la section et l'excitation du sympathique cervical. Il n'est pas douteux, d'après cela, que l'auriculo-cervical contienne une certaine proportion d'éléments vaso-constricteurs, c'est-à-dire de nerfs précisément antagonistes de ceux que nous recherchons.

2° L'auriculo-temporal, au dire de Schiff, déterminerait un certain degré d'hyperhémie des vaisseaux de l'oreille. Il suffirait de le sectionner et d'exciter le bout périphérique, chez le lapin, pour observer le phénomène de dilatation. Les résultats seraient les mêmes, que l'excitation porte sur le nerf avant ou après son anastomose avec le facial. Notons encore deux faits : lorsqu'on a préalablement coupé le trijumeau dans le crâne, au niveau même du ganglion de Gasser, l'auriculo-temporal a perdu au bout de quelques jours sa propriété dilatatrice. Il suivrait de là que l'oreille reçoit ses nerfs vaso-dilatateurs par la voie du trijumeau.

En second lieu, la propriété dilatatrice de l'auriculo temporal persiste lorsque l'on coupe le trijumeau entre le ganglion de Gasser et la protubérance. Nous concluerons de là que le nerf trijumeau lui-même reçoit les éléments vaso-dilatateurs d'une anastomose qui s'adjoint à lui au niveau du ganglion de Gasser [1].

Ces faits ne manquent pas d'intérêt : malheureusement ils n'ont, de l'aveu même de leur auteur, rien de constant, ils manqueraient cinq fois sur onze. Vulpian [2] n'a pas réussi à reproduire et à observer la vaso-dilatation auriculaire qui d'après Schiff suivrait l'excitation du bout périphérique de

[1] Dans le cas où le trijumeau a été coupé en amont du ganglion de Gasser, l'activité vaso-dilatatrice du nerf auriculo-temporal persiste. Schiff explique cette persistance par la non dégénérescence des fibres du trijumeau, restées en communication avec leur centre trophique (ganglion de Gasser). Cette explication nous paraît absolument contestable ; rien ne prouve, en effet, que les nerfs vaso-dilatateurs qui s'adjoignent aux nerfs sensitifs aient leurs centres trophiques dans les ganglions de ces nerfs. (Leçons sur la physiologie de la Digestion, t. I, p. 253, édition française.)

[2] VULPIAN. *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. I, p 158.



l'auriculo-temporal. Cl. Bernard[1] dit avoir observé quelquefois sur le chien la vaso-dilatation auriculo-temporale ; mais il a soin d'ajouter que le phénomène n'a jamais la netteté ni l'évidence de la véritable vaso-dilatation que la corde du tympan détermine dans la glande sous-maxillaire, et que, d'ailleurs, il ne présente rien de constant.

3° Le *sympathique.* — Vulpian après avoir exposé les résultats de ses recherches, conclut de la façon suivante : (le passage mérite d'être cité textuellement). « J'ai fait, dit-il, « de nombreuses expériences sur l'oreille du lapin qui, « comme on le sait, reçoit un grand nombre de nerfs sensi- « tifs : le nerf cervico-auriculaire venant du plexus cervical ; « l'auriculo-facial, branche du nerf facial, qui contient la « plus grande partie de l'auriculo-temporal, rameau du tri- « jumeau ; l'occipito-auriculaire, fourni par les nerfs cervi- « caux ; le grand sympathique et probablement quelques « fibres du pneumo-gastrique. J'ai étudié ces différents nerfs « et je n'en ai pas trouvé un seul qui ait une action franche- « ment vaso-dilatatrice.

« Un de ces nerfs cependant, dans deux cas, a produit « une dilatation vasculaire sous l'influence de la faradisation : « c'est le cordon cervical du grand sympathique ; chose sin- « gulière, puisque l'excitation de ce cordon nerveux déter- « mine toujours, dans les conditions ordinaires, une con- « traction vasculaire. Dans les deux cas où l'électrisation du « sympathique a produit une dilatation des vaisseaux de « l'oreille, le nerf auriculo-facial était lié. »[2]

En résumé, malgré les tentatives multipliées faites en vue de le résoudre, le problème de l'innervation vaso-dilatatrice de l'oreille reste une énigme. On ne peut affirmer d'une façon certaine ni le trajet, ni l'origine, ni même l'existence des nerfs dilatateurs de cette région. Les résultats obtenus après les plus persévérants efforts nous donnent à ce sujet tout au plus des indications ; ces résultats étant comme on vient de le

[1] Cl. Bernard. *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, t. II, p. 331.
[2] Vulpian. *Loc. cit.*, t. I, p. 158.

voir incomplets, inconstants, contradictoires; et la raison de ces oppositions ne pouvant être donnée dans l'état actuel de la science. Nous ne parlons pas ici des phénomènes de vaso-dilatation *réflexe* des vaisseaux auriculaires; nous aurons l'occasion d'y revenir plus loin et de les étudier longuement.

Si nous avons tenu à rappeler ces travaux antérieurs et à citer tous les faits, même ceux qui ont été observés à titre exceptionnel, c'est que nous espérons en donner l'explication et les rendre plus compréhensibles en les comparant à ceux qui résultent de nos propres recherches.

§ 2. *Théories qui ont guidé les expérimentateurs.* — Dans un sujet aussi plein d'inconnues, la recherche devait naturellement être inspirée par une idée préconçue. Celle que l'on retrouve dans presque tous les travaux entrepris sur les nerfs dilatateurs, était particulièrement malheureuse. On supposait que des nerfs capables d'exercer une influence antagoniste de celle des constricteurs devaient avoir une provenance différente de ces derniers, un centre d'origine éloigné du leur, suivre le plus souvent un trajet différent, et former un cordon nerveux distinct de ceux-ci. Cette conception, qui serait vraie des éléments nerveux eux-mêmes (fibres et cellules nerveuses), qui doivent avoir chacun un rôle spécifique, est certainement exagérée quand elle s'applique à leurs groupements (troncs nerveux et noyaux d'origine). Elle est tout à fait fausse, ainsi que nous l'avons montré dejà, quand elle rattache les deux ordres de nerfs à deux systèmes morphologiquement différents, ceux-ci au système cérébro-spinal et ceux-là au système nerveux de la vie végétative.

Du reste, ce n'est pas tant l'idée théorique elle-même que nous combattons ici que l'influence qu'elle peut exercer sur la marche des recherches. Dans une science aussi peu avancée que la physiologie les conceptions théoriques, au moins dans leur formule absolue, sont toujours destinées à disparaître un jour ou l'autre, mais il n'est pas indifférent pour la marche de la science que telle idée dogmatique prévale à un moment donné. Quand même il y aurait, comme il est naturel, quelque exagération dans la formule nouvelle qu'on

veut substituer à l'ancienne, l'inconvénient serait négligeable si la conception amène à acquérir des faits nouveaux. Le développement même des connaissances positives qu'elle a suscitées la ramène à sa vraie valeur et la met dans son véritable jour.

Dans la question qui nous occupe, Schiff est peut être le seul qui ait résisté au préjugé régnant et qui se soit refusé à admettre une différenciation morphologique des deux ordres de nerfs vasculaires. Pour lui, les effets ordinaires de la section et de l'excitation du grand sympathique ne prouvent nullement que ce nerf soit dépourvu d'éléments dilatateurs; ils montrent simplement la prédominance des constricteurs. Schiff justifiait sa répugnance par un certain nombre de preuves indirectes (telles que l'étude des phénomènes réflexes de vaso-dilatation). Nous croyons, de notre côté, avoir fourni, contre cette conception erronée des preuves directes et vraiment concluantes, en faisant connaître les nerfs vaso-dilatateurs qui existent dans le sympathique cervical chez le chien. Mais il faut ajouter que Schiff allait plus loin encore dans cette voie; trop loin, à notre sens, en se refusant à admettre aucune systématisation des différents nerfs vasculaires. Les nerfs, qui, d'après lui, seraient contenus les uns et les autres indifféremment dans le système cérébro-spinal, aussi bien que dans le système du grand sympathique. L'opinion que nous soutenons aujourd'hui ne diffère pas moins de celle de Schiff, que de celle que nous combattons avec lui chez la plupart des auteurs.

En ce qui concerne les vaisseaux auriculaires on a cherché, ainsi que nous venons de l'indiquer, leurs dilatateurs dans des nerfs qui viennent du bulbe ou de la partie supérieure de la moelle par la voie du trijumeau. Quant à leurs constricteurs, ils sont connus et bien déterminés; ils naissent de la partie supérieure de la moelle thoracique et arrivent aux vaisseaux auriculaires par le cordon cervical du sympathique. Les centres d'origine des uns et des autres seraient donc aussi éloignés que possible. Si l'on suppose que l'on coupe la moelle en deux tronçons, à la partie moyenne de la région cervicale, les deux centres vaso-moteurs antagonistes

seraient ainsi séparés l'un de l'autre et contenus isolément dans chacun des deux tronçons.

Nous allons voir que cette conception n'est nullement justifiée. L'expérience lui donne un démenti absolu.

§ 3. *Méthode et marche des expériences.* — La moelle étant sectionnée, nous porterons alternativement l'excitation sur chacun des deux segments : nous observerons d'abord l'effet produit en excitant le segment bulbaire qui est censé contenir l'origine des dilatateurs d'après les tentatives très incomplètes dont nous avons rendu compte.

Si la dilatation des vaisseaux de l'oreille se produit avec netteté, nous chercherons à combiner ces excitations avec la section des différents nerfs qui se rendent au pavillon de l'oreille; on ferait cette section aux différents points de leur trajet. Le plan que nous exposons est entièrement analogue à celui que Cl. Bernard a suivi pour déterminer le trajet des nerfs qui influencent la fonction glycogénique. Tel est le programme d'expériences que nous nous étions proposé : la réalisation était subordonnée à cette première condition que l'excitation du tronçon céphalique de la moelle coupée produirait la vaso-dilatation.

La première question à résoudre était donc de savoir si l'excitation du tronçon céphalique provoque la dilatation des vaisseaux de l'oreille, et si l'excitation du tronçon thoracique fait resserrer les mêmes vaisseaux.

§ 4. *Origine des vaso-dilatateurs de l'oreille. Expériences.* — Sur un lapin de pelage blanc, on a pratiqué la trachéotomie afin de pouvoir entretenir artificiellement la respiration. On a injecté dans le tissu cellulaire un centimètre cube de la solution de curare au 1/100. La paralysie curarique se produit au bout de quelques minutes; la respiration artificielle est pratiquée régulièrement à partir de ce moment. L'animal est étendu sur le ventre; une incision est faite à la partie postérieure de la région cervicale, s'étendant de la troisième à la sixième vertèbre; les muscles sont écartés; les apophyses épineuses réséquées, les lames des trois

vertèbres correspondantes enlevées avec la pince de Liston; la moelle cervicale est mise à nu.

On coupe transversalement la moelle dans le milieu de la plaie, en se servant du thermo-cautère; les lèvres de la plaie sont recousues pour un moment afin d'éviter le refroidissement des deux tronçons médullaires sur lesquels on se propose d'agir, et aussi pour laisser se dissiper les effets du choc opératoire.

La section de la moelle cervicale, quels que soient du reste la méthode ou l'instrument employés, provoque constamment une très vive congestion des deux oreilles et même des vaisseaux de toute la tête. Cette congestion persiste pendant quelques minutes puis va s'affaiblissant; au bout d'une demi-heure, elle peut avoir complètement disparu, dans tous les cas, elle est devenue assez faible pour ne plus gêner l'observation ultérieure.

A ce moment, on découvre de nouveau la moelle : les deux tronçons en se rétractant légèrement, se sont séparés l'un de l'autre. On excite le tronçon supérieur ou céphalique à l'aide d'un faible courant d'induction : le calibre des vaisseaux de l'oreille ne subit pas de modification. On transporte alors le même courant, la même excitation, sur le bout inférieur ou caudal resté en communication avec la moelle thoracique et qu'on sait contenir déjà l'origine des constricteurs, Or, *cette excitation détermine non pas une constriction, mais une dilatation très considérable, maxima, des vaisseaux de l'oreille*. Lorsque le courant est faible, comme nous avons eu soin de le choisir, on peut produire la congestion limitée à un seul côté; il suffit d'exciter seulement le faisceau postérieur correspondant, à droite pour l'oreille droite, à gauche pour l'oreille gauche.

L'excitation du tronçon thoracique de la moelle a donc pour résultat la dilatation des vaisseaux de la région auriculaire. Nous rappellerons qu'une expérience tout à fait semblable à celle que nous décrivons ici, nous a montré déjà qu'une excitation localisée sur cette région a aussi pour effet une vaso-dilatation de la région bucco-faciale très visible chez le chien. Ce résultat d'une grande netteté, d'une réelle évi-

dence, a été vérifié chez différentes espèces animales; il a été trouvé constant non seulement sur la même espèce mais chez tous les animaux sur lesquels nous avons eu jusqu'ici l'occasion de le rechercher spécialement, chez le lapin, le chien, le chat et la chèvre.

Il s'agit maintenant d'en donner l'interprétation.

Et d'abord, les conditions physiques de l'expérience nous paraissent irréprochables. On ne pourra pas objecter qu'une dérivation du courant a pu passer par un trajet plus ou moins indirect du bout thoracique de la moelle à son bout céphalique et de là à l'origine prétendue des dilatateurs, dans le bulbe et la protubérance. En effet, l'excitation du bout céphalique lui-même est sans influence sur la circulation auriculaire. Il est naturel de penser que les agents de la vaso-dilatation sont situés dans le segment thoracique et non dans le segment supérieur. Quels sont ces agents? autrement dit, quel est le mécanisme de la dilatation vasculaire dans ce cas particulier?

Le fait que l'excitation bien isolée d'un tronçon de la moelle provoque la congestion auriculaire doit nous faire supposer que ce tronçon contient des nerfs dilatateurs. L'expérience que nous venons de relater rend tout au moins cette supposition extrêmement vraisemblable; pourtant elle ne saurait en démontrer péremptoirement la vérité. En effet, après avoir coupé transversalement la moelle, il est presque impossible, sur les petits animaux, de localiser l'excitation sur un cordon déterminé; la partie excitée renferme à la fois des fibres et des cellules nerveuses, des conducteurs et des centres, des nerfs sensitifs et moteurs.

Il faut alors se rappeler que si l'on n'a pas encore réussi à déterminer la vaso-dilatation auriculaire par la voie directe, c'est-à-dire en excitant un nerf centrifuge, un vaso-dilatateur proprement dit, on la provoque facilement par la voie réflexe, en excitant le principal nerf sensitif de l'oreille. On a cru pouvoir expliquer cette action vaso-motrice en supposant que le nerf sensitif provoquait une paralysie des vaso-constricteurs. Cette façon de comprendre les choses n'a par elle-

même rien d'absolument irrationnel et elle pourrait s'appliquer à la dilatation qui suit l'excitation de la moelle.

Quoi qu'il en soit l'expérience nous apprend que le segment thoracique de la moelle intervient manifestement dans la production du phénomène vaso-dilatateur, que le courant agisse d'ailleurs en excitant des dilatateurs ou en paralysant des constricteurs. Dans la première supposition, les centres dilatateurs sont évidemment contenus dans la région dorsale supérieure de la moelle, et les nerfs centrifuges vaso-dilatateurs doivent cheminer dans les rameaux du sympathique pour gagner les vaisseaux de la tête. Nous aurons donc quelque chance de les manifester dans les rameaux communiquants qui viennent converger de la partie supérieure de la moelle dorsale vers le ganglion premier thoracique (cervical inférieur de l'homme). Nous devrons aussi les retrouver dans les racines médullaires qui correspondent à ces rameaux.

Ces observations tracent le programme des investigations que nous devions entreprendre.

§ 5. *Trajet des vaso-dilatateurs de l'oreille.* — Les racines médullaires et les rameaux communiquants des premières paires dorsales sont très difficiles à atteindre et à préparer chez le lapin. Au contraire, l'opération qui consiste à les découvrir est relativement facile chez le chien. Nous l'avons décrite, dans un autre mémoire, en faisant l'histoire des vasomoteurs bucco-faciaux.

De plus, chez ce dernier animal, en raison du volume de ces nerfs et de leur longueur considérable, il est toujours possible de les isoler rigoureusement et de limiter exactement l'excitation sur chaque rameau ou sur chaque racine.

Nos premières opérations ont donc porté sur le chien.

En excitant successivement un certain nombre des racines du sympathique, soit en dedans, soit en dehors du canal rachidien, on trouve que les effets sont variables suivant les racines excitées. On obtient la vaso-dilatation quand l'excitation porte sur les rameaux qui relient les dernières branches du plexus brachial à la chaîne du sympathique, c'est-à-dire sur les rameaux communiquants de la huitième paire cervicale et

de la première paire thoracique. On obtient, au contraire, la vaso-constriction quand, après avoir coupé, dans la plaie, le sympathique thoracique, on l'excite au-dessus des précédentes racines.

Il suit de cette expérience que les éléments vaso-dilatateurs ont leur origine principalement dans la région supérieure de la moelle thoracique, et les vaso-constricteurs un peu plus bas dans une région distincte de ces derniers.

Ce résultat est beaucoup plus systématique que celui que nous avons obtenu en recherchant l'origine des vaso-dilatateurs de la région bucco-faciale. L'expérience ne permet pas, dans ce cas, de séparer les deux ordres de nerfs vasculaires. L'excitation des racines supérieures dorsales provoque, en général, la dilatation des vaisseaux. Parfois, dans certaines conditions, elle produit le resserrement vasculaire. Mais l'effet constricteur ou dilatateur peut se produire indifféremment, quelle que soit la racine ou le rameau sur lequel on expérimente depuis le premier jusqu'au sixième thoracique. Pour la région auriculaire, la distinction semble être réalisée anatomiquement. Cette distinction est-elle aussi absolue que l'expérience semble l'indiquer? nous ne le pensons pas. Il nous paraît plus vraisemblable d'admettre que les dilatateurs sont simplement prédominants dans la huitième racine cervicale et la première thoracique, et les constricteurs dans les racines situées plus bas.

Chez le lapin, il est possible de mettre à nu le sympathique thoracique sans ouverture de la plèvre, en réséquant la tête des deux premières côtes. Mais l'excitation de ce nerf et surtout de ses rameaux communiquants dans des conditions d'isolement absolu, comme chez le chien, est à peu près irréalisable. La ténuité extrême de ces rameaux nerveux, l'hémorragie veineuse, abondante et interminable qui survient lorsque l'on veut les séparer des vaisseaux, créent à l'expérimentateur des obstacles insurmontables.

Il faut se contenter de mettre à nu les rameaux et de les exciter en place : on voit se produire alors la plus belle dilatation artérielle qu'il soit possible de voir. Cette dilatation est bien due à l'excitation de ces nerfs, car le moindre dé-

placement des électrodes suffit à l'empêcher. En d'autres termes, la dilatation ne se produit qu'autant que l'excitation est parfaitement localisée sur les rameaux.

L'excitation du sympathique thoracique, un peu plus bas, au-dessous de la troisième racine dorsale, donne lieu à un phénomène de constriction de peu de durée, bientôt suivi d'une dilatation de retour. L'intensité de cette congestion et la brusquerie de son apparition semblent indiquer qu'elle n'est pas exclusivement le fait de l'épuisement des vaso-constricteurs : pour une part, tout au moins, elle est un phénomène actif dû à l'action d'un certain nombre d'éléments dilatateurs excités simultanément avec leurs antagonistes.

§ 6. *Conséquences générales.* — Les résultats que nous venons de signaler s'observent encore sur d'autres espèces animales, en particulier sur le chat. En tenant compte de tous ces faits aussi bien que de ceux qui ont été exposés dans notre précédent mémoire, nous avons pu affirmer que le grand sympathique contient les nerfs vaso-moteurs des deux catégories : les dilatateurs et les constricteurs.

Cette donnée nouvelle va ainsi se généralisant de plus en plus; nous en avons vérifié l'exactitude pour les vaisseaux d'une grande partie de la tête sur la plupart des animaux qui servent ordinairement de sujets d'expérience.

On voit ainsi s'effacer chaque jour la distinction topographique supposée entre les deux ordres de nerfs vaso-moteurs. Il était admis en principe par la plupart des physiologistes, que les dilatateurs des vaisseaux pouvaient être recherchés dans tous les nerfs, excepté dans le sympathique lui-même. En réalité, constricteurs et dilatateurs naissent très près les uns des autres, dans des centres, tout à fait voisins; ils sortent, ou par les mêmes racines ou par des racines extrêmement rapprochées; ils cheminent le plus souvent dans les mêmes troncs; l'excitation qui est portée sur eux en vue de manifester leurs propriétés ne peut guère atteindre les uns sans atteindre aussi les autres. L'effet que l'on observe est la résultante de deux actions antagonistes.

Cette donnée nouvelle dissipe toutes les contradictions et explique les désaccords expérimentaux : elle aide à comprendre les résultats variables des excitations suivant l'espèce animale, suivant les nerfs excités, suivant les régions observées. Elle seule nous permet de comprendre que des nerfs aussi importants que les dilatateurs des vaisseaux paraissent aussi peu répandus dans l'organisme. On conçoit comment, après les avoir si longuement recherchés, les physiologistes n'en connaissent qu'un si petit nombre; comment, après avoir expérimenté un à un tous les nerfs qui se rendent à un organe, on n'en trouve le plus souvent pas un seul qui fasse nettement dilater ses vaisseaux, alors que tous ces nerfs contiennent, au contraire, bien évidemment une certaine proportion d'éléments constricteurs. Il faut croire que l'excitation s'adresse dans le nombre à quelques éléments dilatateurs, mais elle sollicite en même temps des nerfs antagonistes et détruit par ceux-ci ce qu'elle tend à faire par les autres. D autres fois, il est vrai, c'est le contraire qu'on observe et les dilatateurs au moment de l'excitation priment les constricteurs : c'est ce qui se produit dans le nerf lingual à l'égard des vaisseaux de la langue ou dans le cordon cervical du sympathique à l'égard de la région bucco-faciale. Jusqu'à ce qu'on ait trouvé une substance toxique qui s'adresse spécialement aux uns ou aux autres, il sera toujours difficile de faire la part exacte qui revient à chacun des deux antagonistes.

Ainsi, pour la seconde fois, nous arrivons à la même conclusion. Qu'il s'agisse des vaso-dilatateurs de l'oreille externe ou de ceux de la région bucco-faciale, nous voyons naître ces nerfs d'un même segment de la moelle, dans la partie supérieure de la région thoracique. Cette région, d'ailleurs, est très voisine de celle qui donne naissance aux vaso-constricteurs des mêmes parties. L'ensemble des nerfs vaso-moteurs forme donc un système beaucoup plus condensé, plus centralisé qu'on ne l'avait supposé jusqu'ici. L'unité de ce système est attestée par tous les caractères de ressemblance qui existent entre les vaso-moteurs des deux catégories.

L'étude de ces caractères nous conduit, de plus, à rappro-

cher les vaso-moteurs d'autres nerfs, tels que les dilatateurs iriens et les nerfs sudoripares qui leur sont analogues au double point de vue de la disposition anatomique et du fonctionnement. A plusieurs reprises déjà nous avons comparé les dilatateurs des vaisseaux de la bouche aux dilatateurs de la pupille. Les uns et les autres sont des nerfs moteurs ganglionnaires qui naissent de la moelle épinière et se rendent aux organes auxquels ils sont destinés, par la voie du sympathique et de ses ganglions. Le même segment de la moelle donne naissance encore à d'autres filets qui, par le même chemin, la voie du sympathique, se rendent dans la même région, la face. Ils se distribuent à des organes très répandus dans tout le feuillet cutané, les glandes de la sueur; ces éléments représentent encore une innervation spéciale, distincte des précédentes, mais calquée sur elles au point de vue de la disposition morphologique. Luchsinger a démontré en effet que l'excitation du sympathique cervical détermine la sudation chez quelques animaux qui, tels que le porc, ont les glandes sudoripares très développées sur certaines régions glabres de la face. Incidemment, nous ferons remarquer que c'est là un effet de plus à signaler parmi ceux qui dépendent de l'excitation du sympathique cervical. Ce cordon nerveux provoque donc la sudation de la face, la dilatation de la pupille, la constriction et la dilatation des vaisseaux.

L'analogie n'est-elle pas frappante entre tous ces résultats obtenus d'une manière indépendante les uns les autres? Leur importance résulte de ce qu'ils nous conduisent à une classification des nerfs dans laquelle les caractères anatomiques de chaque espèce sont mis en regard de ses propriétés physiologiques et de ses fonctions :

Tous les nerfs proviennent de l'axe gris cérébro-médullaire. Ils forment deux grandes classes : les uns centripètes ou sensitifs, les autres centrifuges ou moteurs. Ce caractère tiré de leurs fonctions correspond à un caractère morphologique qui ne fait jamais défaut. Les premiers passent sans exception dans les racines postérieures et les seconds dans les racines

[1] *Archiv. für die gesammte Physiologie*, 1880.

antérieures : c'est la loi de Magendie, dont nous avons vérifié l'exactitude en ce qui concerne les vaso-dilatateurs.

Laissons de côté les nerfs centripètes.

Les nerfs centrifuges sont répartis en deux groupes bien différents l'un de l'autre : les uns sont volontaires (nerfs de la vie animale ou de relation), les autres involontaires (nerfs de la vie végétative ou de nutrition). A ce caractère fonctionnel de haute valeur correspondent des caractères anatomiques distinctifs non moins importants.

Les premiers sont des nerfs non ganglionnaires, formés de fibres indépendantes non anastomosées, qui naissent de régions limitées de l'axe gris, le plus souvent à une grande distance du point d'origine des seconds. Ce dernier caractère est facile à constater lorsque l'on compare les deux ordres de nerfs, moteurs et vaso-moteurs destinés à une même région, la face, par exemple.

Les seconds sont des nerfs moteurs ganglionnaires (branches du sympathique ou du pneumo-gastrique), anastomosés en réseaux, et qui naissent d'une grande étendue du myélaxe, ce qui les oblige à suivre un trajet spécial, quelquefois compliqué, pour gagner les régions auxquelles ils sont destinés. Par plusieurs exemples nous avons montré que les nerfs dilatateurs des vaisseaux, contrairement à l'opinion universellement acceptée, rentrent dans cette seconde catégorie.

Les nerfs moteurs ganglionnaires se subdivisent eux-mêmes en plusieurs espèces. Outre les nerfs viscéraux qui rentrent de droit dans cette catégorie et parmi lesquels on peut comprendre les nerfs dilatateurs de la pupille, ce groupe contient les nerfs vasculaires constricteurs et dilatateurs et les nerfs glandulaires ou sécréteurs. Ces espèces différentes se distinguent entre elles non par leurs propriétés qui sont, au degré près, exactement les mêmes, non pas même par le caractère général de leur fonctionnement (ils sont tous moteurs involontaires), non plus par leur structure ou leur disposition morphologique (qui ne permettent pas de les reconnaître entre eux), mais uniquement par leurs terminaisons, c'est-à-dire par leur connexion avec des appareils divers : pupille, glandes, vaisseaux.

§ 7. *Rôle du ganglion sympathique premier thoracique.* — Les remarques précédentes nous ont été suggérées par l'étude des origines et du trajet des nerfs vaso-dilatateurs auriculaires, mais nous n'avons encore suivi ces nerfs que dans une petite portion de leur trajet, depuis la moelle jusqu'au ganglion premier thoracique. Allons-nous pouvoir les manifester dans le cordon cervical du sympathique comme nous y avons démontré les vaso-dilatateurs bucco-faciaux chez le chien? Sauf le cas tout à fait particulier observé par Vulpian, et dont il a été fait mention plus haut, les physiologistes qui, à l'exemple de Cl. Bernard et Brown-Séquard, ont excité le sympathique cervical, ont obtenu ainsi la constriction des vaisseaux auriculaires et non leur dilatation. Pour notre part nous avons rarement observé autre chose.

C'est au moyen de cette constriction des vaisseaux de l'oreille par excitation du cordon cervical que les physiologistes démontrent le rôle vaso-constricteur du sympathique. Mais, si au lieu de l'oreille, on eût choisi la lèvre, et au lieu du lapin le chien pour faire l'épreuve du sympathique, la vaso-dilatation n'aurait pu échapper aux expérimentateurs et cette observation placée au début des recherches sur les vasomoteurs aurait certainement modifiée la façon dont on a compris ce système de nerfs.

La vaso-dilatation auriculaire d'origine sympathique a échappé aux observateurs. Il ne faut pas s'en étonner, car c'est un phénomène difficile à démontrer en raison de l'opération laborieuse que nécessite la mise à nu du sympathique thoracique et de ses racines médullaires. Sans doute les physiologistes avaient réalisé déjà cette opération; mais ils s'étaient contentés de couper ces nerfs, ce qui est plus facile que de les exciter, et ce qui, dans leur esprit, revenait au même. Or, la section de ces branches d'origine du sympathique prouve bien en effet qu'elles contiennent des constricteurs, mais à moins de conditions particulières, l'excitation seule peut clairement démontrer les dilatateurs qui y sont en même temps contenus.

Ce résultat n'a rien de paradoxal. Il s'explique par le mode de fonctionnement un peu différent des deux ordres de nerfs.

Les constricteurs sont des nerfs toniques que la section surprend presque toujours en action, car leur activité ne s'interrompt jamais. Au contraire, l'action tonique des dilatateurs sans être nulle est moins évidente; dès lors, la section a peu d'effet et c'est par l'excitation seule qu'on manifeste l'existence de ces nerfs.

Cette explication n'est pas sans précédent : nous disons ici du sympathique thoracique ce que l'on admet du nerf lingual qui, lui aussi, fournit aux vaisseaux de la langue des nerfs des deux catégories. On sait que la section de ce tronc nerveux a pour effet de congestionner légèrement la moitié correspondante de la langue : cette congestion devient ensuite beaucoup plus considérable quand on excite le bout périphérique du lingual coupé, parce que les dilatateurs y priment de beaucoup les constricteurs. Le même phénomène, la congestion des vaisseaux, a donc servi tour à tour à démontrer l'existence de deux espèces de nerfs antagonistes, parce qu'il résulte lui-même de deux mécanismes antagonistes; la congestion par section d'un nerf ne peut s'expliquer qu'au moyen de la paralysie des éléments constricteurs qui y sont contenus; d'autre part, la congestion consécutive à l'excitation portée sur ce même nerf ne peut résulter que de la mise en jeu des éléments à fonction opposée, des éléments dilatateurs qui y sont mélangés à des fibres de natures diverses.

Nos expériences ont mis en lumière un fait inattendu et d'une réelle importance, à savoir : la différence absolue, le résultat opposé des excitations du sympathique thoracique et du sympathique cervical. L'excitation du sympathique cervical rétrécit les vaisseaux de l'oreille, l'excitation du sympathique thoracique (dans sa partie supérieure) les dilate. Il est remarquable que le point même à partir duquel les effets de l'excitation s'intervertissent de la sorte soit marqué par la présence d'un gros ganglion, le ganglion premier thoracique ou cervical inférieur. C'est la première fois, croyons-nous, que l'on note un fait de ce genre : l'excitation d'un cordon nerveux donnant lieu à des effets différents, inverses, suivant qu'elle est pratiquée en amont ou en aval des ganglions situés sur son trajet. L'interprétation la plus simple

de notre expérience, c'est que les dilatateurs se terminent dans le ganglion lui-même. Ces nerfs, qui dans la moelle sont si excitables qu'ils masquent complètement l'action des constricteurs; qui, dans la région thoracique du sympathique, sont encore prédominants, ces nerfs dilatateurs, l'excitation du cordon cervical ne les décèle plus. L'expérience ne nous montre plus dans ce cordon nerveux que des constricteurs.

Que sont-ils devenus? On ne peut supposer qu'au niveau du ganglion premier thoracique ils auraient quitté la chaîne du sympathique. Ils ne trouveraient, en effet, pour gagner les vaisseaux de l'oreille, d'autre voie possible que le nerf vertébral et les anastomoses que pourrait présenter cette branche profonde avec les nerfs auriculaires. Or, l'expérience contredit une telle supposition : nous avons isolé le nerf vertébral; nous l'avons excité du côté de la tête après l'avoir détaché du ganglion sous-jacent; cette excitation n'a pas dilaté les vaisseaux de l'oreille. Que deviennent donc, à partir du ganglion, les nerfs vaso-dilatateurs auriculaires?

Il n'est pas invraisemblable qu'ils se terminent dans le ganglion même à partir duquel nous cessons de les retrouver. C'est un mode de terminaison semblable que l'on admet pour les vaso-dilatateurs, à la périphérie. L'on ne peut comprendre leur action qu'en imaginant qu'ils aboutissent aux cellules ganglionnaires situées sur le trajet des nerfs constricteurs, dont ils sont capables de suspendre ainsi l'action tonique.

C'est précisément ce qui a lieu ici. Seulement, au lieu d'éléments ganglionnaires microscopiques, isolés, disséminés sur le trajet des nerfs, dans le voisinage des vaisseaux, nous voyons présentement ces éléments rassemblés, réunis de manière à former l'un des plus gros ganglions de la chaîne du sympathique. L'expérience nous montre donc réalisée une disposition anatomique que partout ailleurs on suppose gratuitement pour expliquer l'action des vaso-dilatateurs. Dans le cas actuel, nous trouvons en effet : 1° des nerfs constricteurs allant de la moelle aux vaisseaux de l'oreille, nerfs faciles à démontrer dans tout leur trajet; 2° sur le trajet de ces nerfs, une masse ganglionnaire considérable: l'expérience prouve qu'elle joue le rôle de centre tonique ou centre de renforcement;

3° enfin, étendus de la moelle à ce ganglion, une autre série de nerfs dont l'entrée en jeu paralyse l'action tonique des centres constricteurs, et en suspendant l'action des constricteurs provoque la vaso-dilatation. C'est justement par des connexions de ce genre qu'on explique l'action de tous les vaso-dilatateurs connus jusqu'ici.

Voilà ce que l'on peut déduire de notre expérience en la prenant, avons-nous dit, dans sa rigueur, au pied de la lettre. Mais on peut soupçonner qu'il y a bien des restrictions à apporter à cette manière de voir. Et d'abord nous n'entendons pas dire qu'il n'existe dans le sympathique cervical aucun élément dilatateur pour l'oreille. Par raison d'analogie nous croyons, au contraire, qu'il doit y en avoir une certaine proportion [1].

Le fait expérimental c'est que le cordon cervical contient ces nerfs en moindre proportion que le segment thoracique, et, par conséquent, qu'un certain nombre d'entre eux, sinon tous, se perdent dans le ganglion. Au point de vue de la théorie que nous venons d'exposer, cette restriction n'a aucune valeur limitative. Loin de là, il est naturel de voir un certain nombre de filets dilatateurs s'arrêter dans les différents relais ganglionnaires, échelonnés sur leur route : le plus grand nombre s'épuisant dans le premier ganglion thoracique, qui est le plus volumineux, d'autres venant aboutir plus loin, dans les ganglions périphériques, où ils entrent en connexion avec les filets constricteurs sur lesquels doit s'exercer leur influence inhibitoire ou suspensive.

Jusqu'à ce qu'un certain nombre de faits du même genre soient acquis par l'étude des fonctions du sympathique, la conclusion précédente ne peut être généralisée sans quelque imprudence. Il nous paraît juste de l'admettre à titre provisoire. L'interprétation semble forcée par la logique ; d'autre part, elle n'est nullement en désaccord avec aucun des faits

[1] Il nous est arrivé plusieurs fois d'obtenir, comme Vulpian, une dilatation auriculaire par excitation du cordon cervical. Nous séparions du cordon cervical le nerf dépresseur : la section a toujours provoqué la dilatation des vaissaux de l'oreille. Mais plusieurs fois nous avons vu l'excitation exagérer encore cette dilatation au lieu de la faire cesser.



observés. L'expérience sur laquelle elle s'appuie doit être comptée à l'actif de la théorie proposée par Cl. Bernard pour l'explication du mécanisme d'action des nerfs vaso-dilatateurs.

III

Réflexe vaso-dilatateur de l'oreille.

§ 8. *Réflexe auriculo-cervical de Snellen et Schiff. Procédé expérimental.* — Avant qu'on connût exactement les nerfs centrifuges dilatateurs des vaisseaux de l'oreille, on savait déjà qu'il existait des nerfs centripètes capables de provoquer des dilatations réflexes. L'on connaît un réflexe vaso-dilatateur qui a été étudié particulièrement par Schiff, Snellen, Löven. L'expérience par laquelle on le manifeste est facile à réaliser et le résultat en est d'une grande netteté. Il y a là une double raison pour que nous y trouvions des indications précieuses sur la physiologie des nerfs vaso-dilatateurs. L'expérience se pratique sur le chien ou sur le lapin, préférablement sur ce dernier animal, en raison de l'activité plus grande de sa circulation auriculaire.

Le nerf qui détermine ainsi la dilatation des vaisseaux de l'oreille par voie réflexe est le nerf auriculo-cervical, branche du plexus cervical, et principal nerf sensitif du pavillon de l'oreille. Ce nerf contient surtout des éléments provenant de la deuxième paire cervicale et une plus faible proportion d'éléments de la troisième paire cervicale. Il est facile à découvrir à la base du pavillon. Sorti de la masse musculaire du cou, il rampe immédiatement au-dessous de la peau sur la face postérieure de la conque. Il est placé en dehors de la veine auriculaire médiane; il suit à peu de chose près le trajet et la distribution des vaisseaux. Une incision de deux centimètres faite de bas en haut parallèlement au bord de la veine, à partir de la naissance de la conque, permet de découvrir le nerf sur une longueur suffisante. On passe un fil au-dessous de lui; on le coupe au-dessus de la ligature en gardant en main le bout central qui est celui que l'on aura à exciter.

Le nerf auriculo-cervical, à partir du point où nous l'avons isolé et coupé, est essentiellement sensitif; à ces éléments se joignent encore des éléments centrifuges vaso-moteurs. Nous en avons la preuve dans ce fait que la simple section détermine un très léger degré de congestion de l'oreille. A. Moreau a bien étudié ce phénomène; mais il a fait voir surtout que cette congestion n'est bien évidente que lorsqu'on a coupé en même temps le cordon cervical du sympathique. En d'autres termes, le résultat obtenu par la section simultanée de ces deux nerfs dépasse de beaucoup la somme des résultats obtenus par la section isolée de l'un et de l'autre.

On acquiert encore la preuve que l'auriculo-cervical contient des éléments vaso-constricteurs, en excitant son bout périphérique; cette excitation, lorsqu'elle est un peu intense, amène le retrait des vaisseaux de l'oreille comme l'excitation du cordon cervical du sympathique. Il y aurait beaucoup à dire sur cette multiplicité des origines des nerfs vaso-moteurs ainsi que sur les suppléances qu'ils semblent exercer à l'égard les uns des autres; ce point particulier de leur histoire sera traité ailleurs comme il le mérite.

Les éléments constricteurs qui se trouvent dans l'auriculo-cervical sont en assez petit nombre pour que leur section ne détermine qu'une congestion à peine appréciable, souvent nulle, et qui ne gêne en rien l'observation que nous nous proposons de faire. D'autre part, le nerf étant coupé, et l'excitation portant sur son bout central, les éléments constricteurs ou vaso-moteurs directs sont ainsi mis hors de cause.

L'excitation, pour peu qu'elle soit pratiquée avec un courant fort, est très douloureuse; elle amène des réactions défensives, des cris, des efforts musculaires qui, par eux-mêmes, peuvent troubler la circulation. On les évite en soumettant l'animal à l'action d'une dose modérée de curare. Sur un lapin de taille moyenne, on réussit souvent, par l'injection sous-cutanée d'un centimètre cube d'une solution de curare au centième, à paralyser tous les mouvements volontaires, en ménageant ceux de la respiration, et, à plus forte raison, ceux du cœur et des vaisseaux. C'est ce que

Cl. Bernard appelait l'intoxication curarique à la *dose limite*. Ce procédé dispense de la respiration artificielle, et il atteint exactement le but qu'on se propose : supprimer les mouvements volontaires en conservant tous ceux qui entretiennent les fonctions de nutrition.

L'intoxication curarique pourrait cependant être poussée un peu plus loin sans danger. Une marge assez grande existe entre la dose qui supprime les mouvements respiratoires, celle qui anéantit les réflexes vasculaires et celle enfin qui détruit toute excitabilité dans les différents nerfs vaso-moteurs. Dans cette intoxication progressive des différents nerfs moteurs, un facteur surtout est à considérer : le temps. Au début de l'intoxication on sera toujours sûr de trouver intactes toutes les fonctions motrices autres que les volontaires; mais après un certain temps, si la dose est forte, on trouvera tous les nerfs involontaires aussi inexcitables que les nerfs moteurs volontaires. L'excitabilité a disparu des éléments cardio-modérateurs du vague, des dilatateurs de la pupille, des vaso-dilatateurs, des vaso-constricteurs, etc. Nous indiquons ici, une fois pour toutes, ces particularités : pour connues qu'elles soient, il importe surtout de les avoir bien présentes à l'esprit quand on emploie le curare comme moyen contentif à l'effet d'étudier les réflexes vaso-moteurs.

C'est dans ces conditions que nous excitons le bout central du nerf auriculo-cervical pour observer la vaso-dilatation réflexe signalée par Snellen. L'animal est étendu sur le ventre; les deux oreilles sont maintenues verticales par la main d'un aide, pour qu'on puisse examiner la circulation par transparence. Nous employons, comme d'habitude, pour l'excitation, les courants induits tétanisants de l'appareil à chariot. Nous commençons par une intensité faible ou moyenne. Le premier effet de cette excitation est une constriction bien évidente des vaisseaux auriculaires, bientôt suivie d'une dilatation considérable. Plus le courant est fort, plus la phase de constriction est courte; il est possible, en renforçant graduellement l'intensité, de supprimer totalement la constriction et de provoquer d'emblée la dilatation. Cette dernière particularité a été signalée par Rouget.

On a annoncé encore que si l'excitation a une grande intensité, la congestion s'étend à l'oreille du côté opposé. Cette extension de la dilatation d'un côté à l'autre s'expliquerait par la nature réflexe du phénomène. Mais nous devons dire que, dans l'espèce, nous ne l'avons jamais bien nettement observée.

§ 9. *Explications proposées pour les réflexes vaso-dilatateurs.* — Entrons maintenant dans le détail du phénomène : 1° l'excitation du bout central du nerf sensitif de l'oreille, du nerf auriculo-cervical, si elle est d'intensité modérée, a pour effet initial la constriction des vaisseaux auriculaires. Ce résultat ne peut comporter qu'une explication : l'excitation transmise par le nerf sensitif à la moelle épinière est réfléchie par elle sur les centres originels des nerfs vaso-constricteurs auriculaires du sympathique.

L'arc réflexe que suit l'excitation est connu dans tout son trajet : nous connaissons les éléments centripètes, les éléments centrifuges et le segment de moelle qui leur sert de trait d'union. C'est un réflexe vaso-constricteur.

La constriction est bientôt suivie d'une dilatation des mêmes vaisseaux. Leur calibre, après s'être rétréci, s'augmente ensuite considérablement et devient beaucoup plus grand qu'il n'était avant le début même de l'excitation.

C'est là ce que l'on nomme une dilatation secondaire. Cette circonstance en rend l'explication difficile et incertaine. On attache, en effet, dans le langage physiologique un sens particulier à ces dilatations secondaires. On les considère comme des dilatations paralytiques résultant de l'épuisement du nerf constricteur. On peut donc se demander dans le cas présent si la dilatation qui succède à l'excitation du nerf auriculo-cervical est bien un phénomène d'activité, une vaso-dilatation réflexe dans le sens propre du mot, ou si c'est simplement un phénomène de réaction.

A priori de fortes raisons plaident en faveur de la première de ces explications. D'abord la dilatation vasculaire est hors de proportion avec la constriction initiale : elle lui succède très vite. Il est invraisemblable qu'il se produise une

réaction si forte et si rapide pour une action si faible. On observe même que si l'excitation dure un peu longtemps la dilatation survient pendant son cours. Lorsqu'enfin l'on renforce convenablement les courants, la phase de constriction va s'atténuant jusqu'à disparaître; la dilatation commence sans constriction préalable. C'est ce cas que nous allons maintenant examiner.

2° Si la dilatation qui suit l'excitation de l'auriculo-cervical est primitive, il est bien évident qu'elle est un phénomène d'activité. De sorte que, dans tous les cas, nous sommes obligés de la considérer comme un phénomène actif.

Il faut maintenant nous préoccuper de l'explication qui convient à ce phénomène. A envisager l'histoire de la science, on constate que l'explication des phénomènes de cet ordre a continuellement varié.

Autrefois, avant qu'on eût multiplié les exemples de nerfs vaso-dilatateurs, on faisait intervenir pour expliquer la vaso-dilatation réflexe, partielle ou générale, qui suit l'excitation de certains nerfs sensitifs (auriculo-cervical, nerf dorsal du pied, nerf dépresseur), on faisait intervenir, disons-nous, uniquement les constricteurs et les nerfs sensitifs auxquels ils sont reliés fonctionnellement par l'intermédiaire de la moelle. L'excitation transmise à la moelle par le nerf sensitif y trouvait les centres originels des nerfs constricteurs. Ces centres, nous le savons, et c'est là la base de l'explication, ont sur les vaisseaux une action tonique constante.

On supposait que l'excitation du nerf sensitif, au lieu de renforcer cette action tonique des centres constricteurs, aurait alors un effet exactement inverse; elle paralyserait et suspendrait, pour un temps, le pouvoir tonique des constricteurs; de là une dilatation des vaisseaux.

Le point de départ du phénomène est dans l'activité d'un nerf sensitif excité; mais cette activité se transformerait, chemin faisant, en une paralysie dont la conséquence ultime serait le relâchement de la paroi musculaire des vaisseaux.

Cette théorie, qu'on pourrait appeler théorie de l'inhibition médullaire, créait ainsi une nouvelle catégorie d'actes réflexes

en opposition directe avec ceux que l'on connaissait jusqu'ici : des réflexes paralysants par opposition avec les réflexes ordinaires ou réflexes d'activité. Pour trouver en dehors de la vie organique un phénomène analogue on pourrait citer l'inhibition cérébrale, c'est-à-dire l'action suspensive qu'exerce parfois la volonté sur les mouvements réflexes défensifs, sur les mouvements provoqués par les impressions douloureusse exercées à la périphérie. Un autre exemple, c'est l'action inhibitoire que l'excitation de certains nerfs sensitifs exerce à l'égard des mouvements provoqués par l'excitation d'autres nerfs sensitifs. Mais ce sont là des phénomènes plus obscurs, moins nets, moins constants que ceux dont nous venons de parler et qu'on veut expliquer.

A mesure qu'on découvrit de nouveaux nerfs vaso-dilatateurs, ou simplement qu'on entrevit leur existence générale comme de plus en plus probable, on fut tenté de substituer une autre explication à la précédente. L'excitation des nerfs sensitifs conduite à la moelle y atteindrait non plus des centres constricteurs, mais les centres de ces nerfs dilatateurs qu'on supposait exister partout. On a vu plus haut que pour l'oreille l'existence de tels nerfs est maintenant un fait démontré. Ce n'est plus alors le nerf sensitif qui exercerait dans la moelle même une action inhibitoire, paralysante, sur le nerf constricteur : c'est un nouveau nerf périphérique, le nerf dilatateur qui exercerait cette action inhibitoire sur le constricteur, à la périphérie. L'action inhibitoire ou suspensive de la constriction était transportée ainsi du système nerveux central au système périphérique. Le siège de cette action suspensive serait, non dans la moelle, mais dans des éléments ganglionnaires analogues à ceux qu'elle-même contient, éléments reportés à la périphérie et servant à mettre en relation les deux ordres de nerfs vaso-moteurs. Ce mode d'action qu'on suppose aux nerfs vaso-dilatateurs est le seul qui ne soit pas contredit par les faits.

On voit que le fond des deux explications est le même. Dans un cas comme dans l'autre on admet qu'un élément a le pouvoir d'empècher, de suspendre, l'action d'un autre élément. Dans le premier cas cette action suspensive s'exerce-

rait par le nerf sensitif dans la moelle même en agissant directement, *in situ,* sur le centre du nerf constricteur. Dans le second cas elle emploierait un intermédiaire de plus, le nerf dilatateur. L'organe où s'exerce l'inhibition se trouverait ainsi transporté de la moelle aux ganglions, du centre à la périphérie. Laquelle de ces deux explications représente la réalité des faits : c'est à l'expérience de prononcer.

§ 10. *Analyse expérimentale du phénomène.* — Nous savons maintenant que des nerfs vaso-dilatateurs existent pour les vaisseaux de l'oreille. Nous ne pouvons douter qu'ils n'interviennent dans le phénomène de vaso-dilatation décrit plus haut. C'est donc la seconde explication qui est la vraie. Il resterait à se demander si le premier mécanisme n'interviendrait pas aussi? La moelle ne peut-elle être aussi le siège d'une action inhibitoire qui s'ajouterait à celle des dilatateurs? et dans quelle mesure? L'expérience est muette à cet égard. Ce sont autant de questions qui doivent rester actuellement sans réponse.

Pour le cas présent, l'excitation du nerf auriculo-cervical transmise à la moelle y est réfléchie sur les centres des nerfs vaso-dilatateurs de l'oreille. Le trajet de l'excitation, l'arc réflexe qu'elle suit nous est connu d'avance. Elle entre dans la moelle au niveau de la deuxième racine des nerfs cervicaux pour en ressortir beaucoup plus bas, au niveau de la huitième cervicale. C'est en effet à ce niveau que les nerfs vaso-dilatateurs sortent de la moelle. Ces nerfs sont, comme on le voit, topographiquement très voisins des nerfs constricteurs.

L'excitation doit de toute nécessité, parcourir le tronçon de la moelle compris entre la deuxième et la huitième cervicale, quel que soit du reste le trajet plus ou moins compliqué qu'elle suivra à travers cet organe. Nous pouvons prouver qu'il en est bien ainsi. Toute lésion, en effet, qui interrompra la continuité de la moelle entre ces deux points aura pour effet de couper le chemin à l'excitation, de l'empêcher d'arriver aux centres des nerfs dilatateurs, en un mot, de rendre le réflexe de Snellen impossible. L'expérience prouve qu'il en est bien ainsi.

A de certaines conditions, la section complète de la moelle dans l'espace que nous venons d'indiquer est compatible avec la survie de l'animal et la persistance des fonctions circulatoires au moins pendant quelques heures. La survie temporaire peut être assurée sans autre précaution si la section porte sur un point suffisamment rapproché de la huitième cervicale, autrement dit, si elle est faite au-dessous des origines du nerf phrénique, de manière que les mouvements de la respiration ne soient pas complètement abolis. Lorsqu'au contraire la section porte plus haut tous les mouvements cessent, y compris ceux de la respiration. L'arrêt de cette fonction entraîne peu à peu l'arrêt de toutes les autres et particulièrement de la circulation; on devra alors faire l'insufflation pulmonaire: grâce à l'oxygénation régulière du sang, le cœur, les vaisseaux et les nerfs qui les animent conservent pendant un temps relativement long les mouvements et les propriétés qu'on se propose d'étudier.

On peut couper la moelle en glissant un perforateur à travers la peau et les muscles, à la hauteur voulue entre les lames vertébrales, jusque dans le canal rachidien. L'instrument est incliné à droite et à gauche de manière à broyer la moelle et à la détruire localement. Ce procédé est expéditif, il passe pour éviter l'hémorragie et ses inconvénients. Nous lui préférons néanmoins un autre procédé qui consiste à découvrir la moelle dans une région limitée, de manière à l'avoir sous les yeux au moment d'opérer la section; on s'assure ainsi que la séparation des deux tronçons est complète, ce qui est un point important. Il ne reste, de la sorte, aucun doute dans l'esprit de l'opérateur lorsqu'il s'agit de rapporter les résultats de l'expérience à leur véritable cause.

Le procédé opératoire est très simple. On choisit l'un des espaces inter-épineux, le quatrième, le cinquième ou le sixième. La peau est incisée crucialement. Le ligament cervical et les muscles sont coupés transversalement au moyen du thermocautère. La membrane interlamellaire est incisée, la moelle apparaît à nu. Si l'espace découvert n'est pas jugé suffisant on enlève l'arc postérieur d'une vertèbre. On maintient une éponge sur la plaie pendant un moment, pour n'avoir

pas à opérer dans un cloaque comblé par le sang qui s'écoule. La moelle peut être coupée avec le thermocautère ou tranchée d'un seul coup de bistouri, ou encore d'un coup de ciseaux.

Quel qu'ait été le procédé employé, le résultat immédiat est toujours le même. Les vaisseaux des oreilles, des yeux, de toute la tête, sont le siège d'une congestion énorme. Cette congestion survient au moment même de la section et sans contriction préalable; Elle n'est pas persistante, elle s'atténue graduellement et cesse au bout de deux ou trois heures, quelquefois au bout d'une demi-heure. Il arrive même qu'elle ne disparaisse pas complètement. Le plus souvent, elle s'affaiblit dans une mesure suffisante pour permettre d'observer les phénomènes de vaso-dilatation auriculaire qui viendraient à se produire par le fait de l'excitation des nerfs.

C'est à l'aide d'une opération du même genre que nous avons pu une première fois déjà démontrer l'origine médullaire des vaso-dilatateurs de la face et même de l'oreille. Après avoir divisé ainsi la moelle en deux tronçons vivant séparément, nous portons l'excitation alternativement sur le tronçon supérieur (cervico-céphalique), et sur le tronçon inférieur (dorso-lombaire). La vaso-dilatation se produit dans les vaisseaux de la tête seulement après l'excitation de ce dernier tronçon. Il contient donc seul les nerfs dont l'excitation engendre la vaso-dilatation, et le tronçon supérieur n'en contient pas ou en contient une proportion relativement très faible, c'est la conclusion qu'on est en droit de tirer logiquement d'une semblable expérience.

Nous avons coupé la moelle entre la deuxième et la septième vertèbre cervicale, c'est-à-dire entre le lieu où entrent dans la moelle les nerfs sensitifs dont l'excitation produit la vaso-dilatation auriculaire et le lieu d'où sortent les nerfs vaso-dilatateurs auriculaires dont nous avons démontré l'existence.

L'excitation des nerfs sensitifs qui se rendent au segment supérieur ne saurait plus être transmise au tronçon inférieur d'où partent les nerfs moteurs. Si cette excitation congestion-

nait néanmoins la région auriculaire, c'est qu'elle aurait d'autres voies de retour parmi les nerfs bulbaires ou cervicaux. Si cette excitation, au contraire, est sans effet sur la circulation auriculaire, c'est qu'elle n'a pas d'autre voie de retour que les nerfs dilatateurs nés de la région cervico-dorsale qui remontent vers la tête par la chaîne sympathique.

Pendant que les effets congestifs dus à la section de la moelle se dissipaient lentement, on a eu le temps de mettre à nu le nerf auriculo-cervical d'un côté ou des deux côtés, de le couper et de le préparer pour l'excitation. Or, cette excitation pratiquée maintenant à l'aide des plus forts courants est tout à fait sans action. Les petits vaisseaux de l'oreille, non plus que l'artère auriculaire elle-même, ne changent point de calibre. On n'observe ni dilatation ni constriction de ces vaisseaux : la teinte générale des tissus ne se fonce ni ne s'éclaircit : aucun phénomène visible, superficiel ou profond, n'est donc la conséquence de cette excitation. La conclusion, c'est que nous avons bien supprimé les voies de réflexion intra-médullaires qui, avant cette mutilation, étaient parcourues par l'excitation pour produire la congestion réflexe de Snellen. Il est démontré, comme nous le supposions, que l'excitation descend le long de la région cervicale pour atteindre la région dorsale de la moelle. Là seulement elle trouve les nerfs moteurs vasculaires qui gouvernent la circulation auriculaire.

§ 11. *Objections.* — La section complète de la moelle présente plus d'un inconvénient. Pratiquée au-dessous de la septième cervicale, elle peut ne pas entraîner la mort de l'animal ; mais elle est faite alors dans un point un peu trop voisin des nerfs dont on étudie l'action. Les phénomènes congestifs sont plus intenses, plus lents à se dissiper, partant d'autant plus gênants. Pratiquée plus haut, elle rend nécessaire l'insufflation pulmonaire. Dans les deux cas, l'animal se refroidit, et la circulation, si l'on attend trop longtemps, devient languissante ; les battements du cœur s'affaiblissent de plus en plus. Dans ces conditions, l'expérience perd de sa rigueur ; on pourrait objecter que les change-

ments vasculaires n'échappent à l'observation que parce qu'ils sont, comme la circulation elle-même, très affaiblis.

Nous avons tourné la difficulté : au lieu d'une section complète nous pratiquons l'*hémisection* de la moelle. Une moitié de l'organe sera toujours suffisante pour entretenir la respiration et la circulation générale pendant que nous expérimenterons sur l'autre. De plus, nous pourrons étudier comparativement le même phénomène d'un côté dans ses conditions normales, de l'autre dans les conditions nouvelles créées par la destruction localisée du cordon médullaire.

L'hémisection est faite entre la quatrième et la septième vertèbre cervicale, en opérant à ciel ouvert. Lorsqu'on opère sur le lapin, on peut se dispenser de l'anesthésier. La moelle est mise à nu par le procédé indiqué plus haut ; on a incisé la peau, le ligament cervical, les muscles et la membrane interlamellaire. La moelle apparaît à travers l'espace intervertébral. Son sillon postérieur, très visible, nous guide pour pratiquer l'hémisection. La tête de l'animal étant fortement inclinée en avant, on glisse un bistouri à lame étroite dans l'espace intervertébral, la pointe correspondant au sillon médian, le tranchant dirigé en dehors et à droite, si l'hémisection doit porter sur le côté droit. L'instrument est enfoncé dans la moelle, puis porté rapidement en dehors en appuyant contre la paroi du canal rachidien. L'autopsie montrera si l'opération a été régulièrement faite.

L'hémisection ainsi pratiquée a pour conséquence immédiate, comme la section elle-même, comme toute lésion un peu importante de cette partie de la moelle, une vive congestion de la région auriculaire et des régions voisines. Cette congestion n'est pas bornée au côté opéré ; elle s'étend aussi à l'autre côté. Outre cette congestion vasculaire que nous avons, les premiers, signalée comme un phénomène d'activité, et qui par cette raison même n'est pas persistante, on constate, lorsque l'animal est revenu de sa stupeur, les phénomènes durables, consécutifs à l'hémisection de la moelle cervicale, notamment la parésie du mouvement et l'augmentation de la sensibilité du côté correspondant, surtout dans le membre postérieur.

Après une heure ou deux, la congestion auriculaire s'est dissipée. On prépare les deux nerfs auriculaires des plexus cervicaux à droite et à gauche. L'animal est curarisé à la limite. Si la dose convenable est légèrement dépassée, on pratique la respiration artificielle. On excite alors alternativement les deux nerfs. Rien n'est plus net, rien n'est plus constant que le résultat.

Du côté sain, on voit la congestion habituelle précédée d'une constriction de courte durée, tant que le courant n'est pas très intense. La congestion arrive d'emblée, si l'excitant a l'intensité voulue. Du côté de l'hémisection aucune modification du calibre des vaisseaux de l'oreille ; absence complète soit de dilatation, soit de constriction. L'hémisection produit donc du côté où elle est faite exactement le même résultat que la section complète de la moelle cervicale ; le réflexe vaso-dilatateur est aboli, comme si l'on avait coupé en un point de leur trajet les voies parcourues par l'excitation. L'intégrité de la moelle cervicale est donc une condition nécessaire à la production du réflexe.

Le résultat principal étant acquis, nous pouvons tenter une analyse plus pénétrante. Demandons-nous si l'intégrité de la moelle cervicale, condition nécessaire, est une condition suffisante. La multiplicité et la complexité des éléments qui entrent dans la moelle, l'état peu avancé de nos connaissances sur leurs propriétés et leur mode de fonctionnement, doivent nous obliger à beaucoup de réserve. Nous savons très bien, par exemple, que lorsque l'on coupe un cordon nerveux périphérique, un nerf ordinaire, le résultat est (sauf l'excitation de très courte durée qu'amène cette section) la paralysie pure et simple des organes placés sous sa dépendance. Mais, nous savons aussi, lorsqu'il s'agit de la moelle, que le résultat d'une section totale ou partielle de cet organe est bien plus complexe. Outre les phénomènes de paralysie, qui sont la conséquence nécessaire de l'interruption des fibres, de la désunion des cellules, il y a manifestement des phénomènes d'excitation qui se propagent à longue distance du point lésé. L'état de stupeur et d'engourdissement général de toutes les

fonctions, qui persiste toujours pendant un certain temps à la suite d'une lésion aussi brusque et aussi considérable, est peut-être un effet de ce genre. Nous ne sommes pas sûrs *à priori* qu'une mutilation aussi grave ne puisse, par un mécanisme semblable, paralyser plus ou moins longtemps le pouvoir réflexe du centre que nous voulons étudier.

L'expérience peut lever tous les doutes et nous renseigner, à cet égard, d'une façon catégorique : nous ferons hors du territoire qu'est censé occuper le centre vaso-dilatateur auriculaire, hors des voies nerveuses que l'excitation est supposée traverser, une lésion en tout semblable à celle que nous opérons sur ce centre lui-même ou sur les fibres qui y aboutissent. Nous ferons cette mutilation aussi près que possible de ce centre lui-même, mais sans l'intéresser ; nous couperons la moelle immédiatement au-dessous des racines qui prennent part à la formation de la portion ascendante du sympathique thoracique, c'est-à-dire au-dessous de la sixième paire dorsale ; puis, dans ces conditions nouvelles, nous interrogerons l'excitabilité réflexe du centre vaso-dilatateur, en portant l'excitation sur le bout central du nerf auriculo-cervical.

Le résultat de cette expérience est des plus nets. Et d'abord, la section en ce point de la moelle (faite avec le thermocautère), n'a qu'un effet de peu de durée sur la vascularisation de l'oreille. Les vaisseaux, après s'être un peu dilatés, reviennent bien vite à leur calibre normal. Porte-t-on maintenant l'excitation sur le bout central de l'auriculo-cervical à l'aide d'un courant tétanisant un peu fort, la vaso-dilatation se produit comme d'habitude. La lésion médullaire n'a donc pas par elle-même l'influence qu'on aurait pu craindre sur la conservation du pouvoir réflexe de la moelle.

Ces épreuves de contrôle nous montrent que la vaso-dilatation réflexe est supprimée quand la lésion médullaire (section ou hémisection) porte sur le tronçon de moelle compris entre la troisième et la septième paires cervicales, entre le point d'aboutissement du nerf sensitif auriculaire et le point d'origine du sympathique cervical. Le phénomène persiste, au contraire, quand la même mutilation porte sur un

tronçon de moelle immédiatement sous-jacent ou plus ou moins éloigné. La lésion, par elle-même, n'exerce donc pas d'effet à distance, et quand elle supprime le réflexe c'est évidemment qu'elle interrompt en un point de leur trajet les éléments conducteurs de l'excitation, chargés d'assurer son chemin à travers la moelle épinière. En d'autres termes, l'excitation apportée à la moelle cervicale par le nerf sensitif auriculaire n'a d'autre chemin de retour, pour influencer les vaisseaux de l'oreille, que le sympathique lui-même. Elle l'atteint par l'intermédiaire des racines de ce nerf, qui naissent de la moelle à partir de la huitième paire cervicale.

§ 12. *Conséquence.* — L'étude de la vaso-dilatation réflexe auriculaire confirme ainsi pleinement les résultats que nous avons obtenus en recherchant directement les vaso-dilatateurs de cet organe. Toutes ces expériences nous amènent à la même conclusion :

Une proportion notable des nerfs vaso-dilatateurs de l'oreille est contenue dans la chaîne du sympathique et naît de la région de la moelle désignée par Budge et Waller sous le nom de centre cilio-spinal. De cette même région naissent précisément les éléments irido-dilatateurs, les éléments sécréteurs et les nerfs constricteurs que le sympathique fournit à la face.

Observation. — Nous n'entendons nullement dire que tous les nerfs dilatateurs de l'oreille, pas plus que tous ceux de la région bucco-faciale, sont contenus dans le segment de la chaîne du sympathique que nous avons désigné. A côté de ce filon principal il peut en exister de secondaires. Nous ne nous inscrivons pas en faux contre les résultats obtenus en excitant d'autres nerfs que ceux que nous indiquons. Tout nous montre, au contraire, que les vaso-moteurs d'une région donnée proviennent de centres multipliés, assez éloignés parfois les uns des autres. Il peut y avoir, pour l'oreille des éléments qui représentent une sorte d'innervation vaso-motrice complémentaire. Où seraient situés ces éléments? c'est ce qu'il est impossible de dire dans l'état actuel de nos connais-

sances. Il nous suffit, pour le moment, de connaître les faits principaux, les faits secondaires auront leur jour.

§ 13. — *Distribution des nerfs vaso-dilatateurs auriculaires et bucco-faciaux dans le sympathique.* — On a, depuis longtemps, supposé l'existence dans le bulbe d'un centre d'origine pour le sympathique, analogue ou équivalent aux centres qui lui donnent naissance dans la moelle épinière. Cette supposition est rendue chaque jour plus vraisemblable par les données acquises en étudiant la structure du bulbe rachidien. L'expérimentation physiologique, en raison des difficultés qu'elle présente, ne peut prétendre à la contrôler rigoureusement. Elle est cependant, tout au moins, en accord avec elle. Nous devons donc admettre que les vaso-dilatateurs auriculaires, comme les vaso-dilatateurs buccaux, peuvent avoir deux origines : l'une dans la moelle, bien démontrée par nos expériences ; l'autre, beaucoup plus problématique, existerait dans le bulbe. Nous établissons son existence, en quelque sorte, par différence : en effet, après la section du sympathique cervical ou thoracique, l'excitation réflexe ou asphyxique des centres provoque encore un certain degré de vaso-dilatation ; nous devons l'attribuer à l'action des nerfs bulbaires, puisque, par le fait de la section du sympathique, la moelle est sans connexion avec les vaisseaux dilatés.

De ces deux origines, c'est l'origine médullaire qu'il importait surtout de bien connaître. Elle est la plus importante par le nombre et l'activité des éléments dilatateurs auxquels elle donne naissance, et par leur dispositions régulière et systématique. En dehors de l'intérêt qui s'attache à tous les faits nouveaux, c'est là ce qui donne à ceux que nous avons exposés leur principale signification.

IV

ÉTUDE SUR L'ACTION PHYSIOLOGIQUE COMPARÉE DES CHLORURES ALCALINS

Par M. **Charles RICHET**[1].

Il résulte des expériences indiquées dans le mémoire précédent que le cœur des grenouilles d'une part, et, d'autre part, les branchies des poissons sont, à des degrés divers, empoisonnés par les différents chlorures métalliques. Nous avons pu montrer que la hiérarchie toxique, relativement au tissu cardiaque ou à l'épithélium branchial, est la suivante: sodium, lithium, potassium, ammonium.

Pour donner à l'étude toxicologique de ces sels la plus grande généralité possible, j'ai voulu expérimenter, non plus sur des êtres supérieurs très complexes, mais sur des organismes inférieurs, à savoir sur les végétaux microscopiques qui constituent les ferments figurés.

J'ai choisi à cet effet le ferment lactique. Pour faire ces expériences il suffit de faire fermenter du lait, en ajoutant au lait des quantités variables de l'un ou l'autre des chlorures alcalins.

Si j'ai été amené à prendre comme sujet d'étude la fermentation lactique, c'est que cette action chimique offre à l'examen du physiologiste deux grands avantages :

1° Elle se fait régulièrement, sans qu'il soit nécessaire de purifier par des cultures successives ou d'ensemencer le liquide qu'on examine;

[1] *Voy.* la première partie. *Arch. de physiologie*, 1882, p. 144.

2° Le dosage de l'activité du ferment est très simple; puisqu'il consiste en un simple titrage acidimétrique.

On peut supposer que, plus l'acide lactique a été formé en grande quantité, plus l'activité du ferment a été grande [1].

Nous avons donc un moyen simple pour apprécier l'action de tel ou tel milieu, de tel ou tel agent, sur la vitalité du ferment lactique: c'est de doser la quantité d'acide qui a été formée, comparativement à une certaine quantité de lait non altéré pris comme témoin.

A la vérité, en agissant ainsi, nous supposons résolues ces deux hypothèses: 1° que la transformation du sucre de lait en acide lactique est due à un ferment organisé; 2° que cette transformation chimique est d'autant plus active que l'activité physiologique du ferment a été plus grande.

Mais ces deux hypothèses sont tellement vraisemblables que nous croyons pouvoir les accepter comme point de départ de nos recherches.

Cela posé, voici comment j'ai procédé. Il s'agissait de prendre une méthode de dosage applicable à un liquide organique à acides faibles. La teinture de tournesol ne donne que des résultats médiocres. Aussi ai-je voulu employer une méthode différente. La phtaléine du phénol en dissolution dans l'alcool fournit d'excellentes indications. Elle se colore en rouge vif dès que la liqueur est alcaline, et on peut facilement saisir le passage de la neutralité (ou de l'acidité) à l'alcalinité par le fait de la coloration rose que prend alors immédiatement le lait mélangé à la phtaléine du phénol.

Pour indiquer à quel point ce procédé est sensible, il me suffira de dire que, si l'on dose l'acidité de 50^{cc} de lait froid, on trouve un chiffre un peu plus fort que si l'on dose l'acidité de 50^{cc} du même lait, porté pendant dix minutes à 60°, ce qui tient au départ d'une certaine quantité d'acide carbonique par le fait de l'élévation de la température.

[1] Voici l'indication des recherches que j'ai déjà faites sur la fermentation lactique. *De la fermentation lactique du sucre de lait. Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 25 février 1878, t. LXXXV, p. 550. — *De quelques conditions de la fermentation lactique. Ibid*, 7 avril 1879, t. LXXXVIII, p. 750. *De l'électrisation des ferments. Revue scientifique*, 1er sem. 1881, p. 603.



Si l'on prend du lait, et qu'on l'expose pendant 24 heures à la température de 35° dans un matras scellé, il fermente et acquiert une acidité que l'on peut facilement apprécier par un simple dosage. Dans le cas où l'on a préparé plusieurs matras scellés contenant des quantités égales de lait de la même provenance, on trouve des nombres rigoureusement égaux pour exprimer l'acidité des différentes liqueurs [1].

Cependant les expériences ne seront tout à fait comparables que dans les conditions suivantes:

1° Le lait doit être de la même provenance;

2° Les matras doivent avoir une forme analogue;

3° Ils doivent être placés dans la même étuve, et pendant le même temps.

Les expériences dont je vais donner le résumé ont été faites dans des conditions diverses de durée, de température, etc. Aussi ne peut-on pas les identifier les unes aux autres. Mais dans les séries que je présente réunies sous les rubriques *Expérience I*, *Exp. II*, etc., la comparaison peut être rigoureusement établie, car les conditions d'expérience sont toujours restées les mêmes: le lait était de la même provenance, et les différentes liqueurs ont été soumises à la fermentation, simultanément, et dans des conditions identiques de durée et de température.

Dans les huit premières expériences la durée de la fermentation n'a pas excédé quarante-huit heures. Dans la dernière série, la fermentation du lait a été prolongée huit jours. On verra que les résultats en sont quelque peu différents.

[1] Les dosages ont été faits avec une liqueur alcaline contenant 8 grammes d'AzH^3 par litre. Dans deux expériences de contrôle, j'ai trouvé après vingt-quatre heures de fermentation (pour 40gr de lait) :

1re Expérience :	matras A —	6cc7	de la liqueur ammoniacale.
—	matras B —	6cc9	—
—	matras C —	6cc7	—
2e Expérience :	matras A —	9cc8	—
—	matras B —	9cc6	—
—	matras C —	9cc7	—

On voit que la précision de ces expériences est aussi satisfaisante que l'on peut le désirer. Dans des laits de même provenance, soumis aux mêmes conditions extérieures, la fermentation se fait absolument de la même manière.

J'aurais désiré faire avec les chlorures de rubidium et d'ammonium les mêmes expériences. Mais le chlorure de rubidium est trop rare pour qu'on puisse en employer les grandes quantités nécessaires, et le chlorhydrate d'ammoniaque agit, en la décolorant, sur la phtaléine du phénol. J'ai donc dû me restreindre aux trois chlorures de lithium, de sodium et de potassium.

Soit la quantité d'acide formée dans les tubes témoins = 100[1] : les quantités d'acide formées dans les tubes en expérience ont été les suivantes: (Les sels de potassium, de sodium, et de lithium, ajoutés au lait qui fermente étaient des chlorures parfaitement neutres. La quantité indiquée se rapporte, non au poids de chlorure, mais au poids de métal combiné.)

[1] Il faut, avant de le mettre dans les matras, doser l'acidité du lait qu'on va faire fermenter. Le lait qu'on peut se procurer à Paris est toujours *très acide*. Cette acidité répond à environ 1 gr. 5 ou 2 gr. d'acide lactique par litre. On doit soustraire cette quantité d'acide préalable de la quantité d'acide qu'on trouve après la fermentation.

On ne peut vérifier la réaction du lait ni par la teinture de tournesol, ni par le papier de tournesol. Si l'on n'a pas la phtaléine à sa disposition, il faut opérer de la manière suivante. On ajoute au lait de l'alcool rigoureusement neutre; on précipite ainsi la caséine: on filtre; le liquide filtré et évaporé, de manière à ce que la totalité de l'alcool ait disparu, peut alors être examine au tournesol.

Cette acidité du lait n'a d'ailleurs rien qui doive surprendre, puisque la fermentation lactique commence même à assez basse température, dès que le lait est sorti de la glande mammaire; il y a en effet, dans les laiteries, dans les étables, dans les vases où se recueille le lait, dans toute l'atmosphère ambiante, une telle diffusion des germes, que le lait est toujours ensemencé de ferment lactique. Je n'ai jamais constaté une seule exception à cette règle.

TABLEAU.

Na MÉTAL par litre [1].	ACIDE lactique formé [2]	K. MÉTAL par litre [1].	ACIDE lactique formé [2]	Li MÉTAL par litre [1].	ACIDE lactique formé [2]
		1re Expérience.			
9	95	11	112	1.6	95
16	80	34	57	3.2	86
21	44	40	53	4.3	35
23	41	44	34	5.2	11
25	26	49	26	»	»
		2e Expérience.			
»	»	»	»	0.8	84
9	125	11	127	1.6	95
12	107	20	113	1.9	110
14	104	30	107	2.4	110
16	99	32	106	2.5	107
18	76	34	100	2.7	110
20	63	45	80	3	98
26	30	»	»	4	36
		3e Expérience.			
2	87	1	115	0.5	80
4	119	2	112	1	100
12	99	3	102	2	88
19	29	»	»	3.2	20
26	19	6	94	3.8	15
»	»	9	101	»	»
»	»	14	124	»	»
»	»	17	110	»	»
»	»	26	80	»	»
»	»	35	20	»	»
		4e Expérience.			
0.4	81	6	104	»	»
1.6	101	14	98	»	»
2.1	112	26	55	»	»
2.5	113	»	»	»	»
6	98	»	»	»	»
8	97	»	»	»	»
10	69	»	»	»	»
16	44	»	»	»	»
21	22	»	»	»	»
26	3	»	»	»	»
		5e Expérience.			
3	107	4	129	»	»
6	151	8	148	»	»
11	100	16	99	»	»

[1] Les poids sont indiqués en grammes par litre de liquide.
[2] Les chiffres ne représentent qu'un rapport.

Na MÉTAL par litre.	ACIDE lactique formé.	K. MÉTAL par litre.	ACIDE lactique formé.	Li MÉTAL par litre.	ACIDE lactique formé.
		6e EXPÉRIENCE.			
6	95	8	94	»	»
28	22	40	54	»	»
56	»	80	13	»	»
»	»	150	»	»	»
		7e EXPÉRIENCE.			
9	91	11	111	1.6	83
16	73	31	50	3.2	68
21	40	47	35	5.3	13
23	40	»	»	»	»
		8e EXPÉRIENCE.			
0.8	131	»	»	0.8	114
1.6	117	»	»	»	»
2.4	105	2	138	»	»
3	112	»	»	»	»
5	117	»	»	4.8	65
6	115	6	119	»	»
8	107	»	»	8	9
10	131	»	»	»	»
12	117	»	»	»	»
14	128	»	»	»	»
17	112	»	»	»	»
18	70	»	»	»	»
22	87	20	123	»	»
25	70	»	»	»	»
28	79	»	»	»	»
32	40	»	»	»	»
38	19	»	»	»	»
45	15	»	»	»	»
48	12	52	65	»	»
64	8	62	26	»	»
»	»	84	15	»	»
»	»	104	9	»	»
		9e EXPÉRIENCE [1].			
3	91	4	84	1.4	83
8	84	10	82	2.1	50
13	69	»	»	2.7	6
16	39	»	»	4.2	4
19	43	»	»	5.2	1
23	12	21	32	7.2	3
29	6	»	»	9	3
32	6	42	45	11	1
78	4	52	16	»	»
»	»	62	4	»	»
»	»	72	6	»	»
»	»	108	4	»	»

[1] Après une fermentation de huit jours.

Pour bien faire comprendre la signification de ces longues colonnes de chiffres, il serait nécessaire de construire la courbe graphique que peuvent fournir ces différentes séries d'expériences.

Cette courbe serait ainsi construite.

L'ordonnée horizontale servira à exposer la quantité de métal contenu. L'ordonnée verticale servira à indiquer l'acidité. Ainsi je suppose que l'on ait constaté avec un lait mélangé à du sel contenant 4gr de sodium une acidité de 95. On fera un petit trait sur la colonne horizontale répondant au chiffre 95 et sur la colonne verticale répondant au chiffre 4. En réunissant les divers traits obtenus ainsi pour des acidités diverses, on aura la courbe totale de l'influence des sels métalliques sur la fermentation du lait.

Si l'on a ainsi dressé ces tableaux graphiques, on trouve pour les trois chlorures métalliques trois courbes qui ont à peu près la même forme, mais dont la chute est inégalement rapide. Avec le lithium la courbe descend très vite; c'est avec une très grande lenteur pour le potassium.

Si l'on prend une mesure arbitraire, comme, par exemple, le moment où la quantité d'acide lactique formé dans les tubes salés est égale à la moitié de l'acide lactique formé dans les tubes témoins, on aura ainsi un critérium simple pour apprécier l'influence de la quantité de sel sur l'activité physiologique du ferment.

Ainsi, dans les expériences dont il s'agit, l'intersection de la ligne 50 et des courbes donnera précisément, en quantité de métal, la valeur répondant à une quantité d'acide lactique égale à 50, c'est-à-dire à la moitié de la quantité normale.

TABLEAU.

POIDS DE MÉTAL QUI DIMINUENT DE MOITIÉ L'ACTIVITÉ DE LA FERMENTATION.

	Na.	K.	Li.
Expérience I	20	41	4
Expérience II	22	plus de 45	3.8
Expérience III	17.4	30.5	2.6
Expérience IV	15	27	»
Expérience V	20	42	»
Expérience VI	20	34	4

Dans toutes ces expériences, il s'est trouvé que le métal le plus actif, celui qui entrave la fermentation lactique à plus petite dose, c'est le lithium, puisque, à la dose de 4 grammes, de $3^{gr}.8$, de $2^{gr}.6$ par litre, il a diminué de moitié l'activité de cette fermentation.

Dans toutes ces expériences, le sodium a été plus actif que le potassium, puisque, pour diminuer de moitié l'activité de la fermentation, il a fallu presque toujours un poids de potassium à peu près double du poids de sodium.

Nous avons ainsi une hiérarchie précisément inverse de la hiérarchie atomique. Le lithium est plus toxique que le sodium. Le sodium est plus toxique que le potassium.

Si le poids de lithium nécessaire pour diminuer de moitié l'activité de la fermentation lactique est de 4 grammes, le poids de sodium nécessaire sera de 20 grammes ; le poids de potassium nécessaire sera de 40 grammes. Ainsi, le sodium est deux fois plus actif que le potassium, et cinq fois moins actif que le lithium. C'est absolument le contraire de ce que l'on aurait constaté, si la loi indiquée par M. *Rabuteau* pouvait se vérifier.

Afin de simplifier encore, s'il est possible, le résultat de ces nombreuses expériences, prenons la moyenne des différentes indications qu'elles nous donnent.

Voici les chiffres qu'on obtient alors : ils sont assez significatifs.

Quantité de métal contenu.	Quantité d'acide lactique formé		
	Na.	K.	Li.
De 1 à 2 grammes par litre.	116	114	98
De 2 à 3			102
De 3 à 4			53
De 4 à 5			30
De 5 à 10	109	114	11
De 10 à 15	106		0
De 15 à 20	70	114	0
De 20 à 25	45		0
De 25 à 30	29	80	0
De 30 à 35	19	73	0
De 35 à 40		42	0
De 40 à 50	15	41	0

En résumé, il ressort de ces faits que la dose toxique de métal, c'est-à-dire la quantité nécessaire pour diminuer de moitié l'activité de la fermentation, est de 2 grammes pour le lithium, 20 grammes pour le sodium, et 40 grammes pour le potassium.

Il est un autre point sur lequel je voudrais appeler l'attention, je veux dire l'influence que de petites quantités de sel exerçent sur l'activité de la fermentation. Il est remarquable que des doses de 10 grammes, de 15 grammes de sel par litre, au lieu de ralentir la formation d'acide lactique, l'accélèrent dans des proportions assez notables. — Le chlorure de lithium lui-même, qui est cependant doué de propriétés toxiques si puissantes vis-à-vis du ferment lactique, est capable, à très petite dose, de stimuler la fermentation.

Toutefois cette influence favorable du sel ne se prolonge pas au delà des premiers jours de la fermentation. Si l'on laisse (dans une étuve à 40°) le lait fermenter plus de 48 heures, la quantité d'acide lactique continue à augmenter dans le lait qui ne contient pas de sels. Au contraire, dans les liqueurs lactées, additionnées de chlorures de sodium ou de potassium, la quantité d'acide lactique n'augmente pas. Peut-être l'excès d'acide lactique forme-t-il de minimes traces d'acide chlorhydrique, par la décomposition du chlo-

rure en excès. Or, ainsi que je l'ai démontré dans un travail antérieur[1], l'acide chlorhydrique, même à faible dose, entrave toute activité des organismes inférieurs.

Comment expliquer que le sel accélère la fermentation? On peut faire à cet égard deux hypothèses: ou bien supposer qu'un milieu imprégné de sel est propice à l'évolution vitale du ferment lactique; ou bien admettre que les chlorures de sodium ou de potassium, qui dissolvent la caséine, permettent une assimilation plus rapide de la matière albuminoïde contenue dans le lait. En effet la caséine du lait de vache est complètement dissoute dans les laits fermentés, très acides, et additionnés de 20 à 30 grammes de sel par litre. Il suffit alors de neutraliser la liqueur non coagulée encore pour déterminer la coagulation de la caséine qui se précipite en très fins grumeaux. Mais je n'insiste pas sur ces phénomènes, car je reviendrai plus tard sur cette dissolution de la caséine, et sur les avantages qui en peuvent résulter, d'une part pour le dosage et l'analyse, d'autre part pour l'assimilation digestive du lait.

Si l'on se reporte maintenant aux expériences indiquées dans mon premier article, on trouvera que la puissance physiologique des trois principaux métaux alcalins varie selon qu'on étudie leur action sur les tissus animaux ou sur les organismes inférieurs.

Sur les tissus animaux nous trouvons le lithium aussi toxique que le potassium; le potassium plus toxique que le sodium.

Sur les organismes inférieurs, le lithium est plus toxique que le sodium; mais le sodium est plus toxique que le potassium.

Ainsi les organismes inférieurs, qui sont les agents de toute fermentation, sont entravés dans leur évolution par des doses faibles de sodium, alors que des doses égales de potassium ne leur portent aucun dommage. On avait d'ailleurs constaté depuis longtemps que pour la plupart des végétaux le potas-

[1] *Du suc gastrique chez l'homme et les animaux*, p. 112.

sium est moins toxique que le sodium; et ces deux faits, rapprochés l'un de l'autre, semblent établir cette opinion, confirmée par beaucoup de recherches diverses [1], que les organismes inférieurs des fermentations appartiennent plutôt au règne végétal qu'au règne animal.

Que devient alors la loi de hiérarchie toxique des métaux, si les végétaux d'une part, et d'autre part les animaux, ont besoin les uns et les autres d'une hiérarchie toxique différente?

Nous trouvons pour les végétaux la série suivante :

Lithium.
Sodium.
Potassium.

N'est-ce pas précisément l'inverse de la loi que M. *Rabuteau* s'est efforcé à établir; et pour les animaux n'avons-nous pas une autre série?

Il est à remarquer que, pour les animaux comme pour les végétaux, le lithium, dont le poids atomique est si petit, se montre cependant le plus toxique.

Ce n'est pas à dire que nous prétendions, sur les ruines de cette loi de proportionnalité, établir une loi nouvelle. Loin de là; nous pensons, au contraire, qu'il n'est pas possible d'indiquer une relation quelconque entre une fonction fixe comme le poids atomique d'un métal, et une fonction essentiellement variable, comme sa toxicité.

Ce qui est toxique pour le végétal n'est pas toxique pour l'animal, et réciproquement. Ce qui est toxique pour le cœur n'est pas toxique pour le sang, et réciproquement. Ce qui est toxique pour un mammifère n'est pas toxique pour un mollus-

[1] J'ai montré que l'électricité d'induction, assez forte pour tuer des animaux de petites dimensions, comme des têtards, ou même des grenouilles, n'apporte aucun trouble à la fermentation lactique, et par conséquent ne modifie en rien l'évolution du végétal qui est l'agent de cette action chimique. (Voy. *Revue scientifique*, 1er sem. 1881, p. 603.)

que. Ce qui est toxique pour un herbivore n'est pas toxique pour un carnivore [1].

Cette diversité ne doit pas surprendre, si l'on réfléchit à la nature même d'une action toxique. En dernière analyse toute action toxique est action chimique. Le protoplasma vivant est pénétré par une substance soluble qui s'unit à lui pour former une combinaison, laquelle empêche alors plus ou moins la fonction physiologique ultérieure du protoplasma. Or, le protoplasma n'est lui-même qu'une substance chimique, laquelle est différente selon les cellules qu'on envisage. La matière albuminoïde du protoplasma de la cellule nerveuse n'est certainement pas identique à la matière albuminoïde du protoplasma d'une cellule végétale. Quoi d'étonnant à ce que telle substance qui se combine au protoplasma nerveux, et par conséquent paralyse l'activité de la cellule nerveuse, ne puisse se combiner au protoplasma végétal, et soit alors incapable d'effectuer la même action toxique.

Il résulte de ces considérations, — dont les expériences ci-dessus sont la preuve *à posteriori*, — que les différences chimiques des divers protoplasmas expliquent la diversité des actions toxiques. On peut cependant établir comme règle générale que certaines substances sont plus toxiques que d'autres. Ce sont, en général, celles qui agissent sur l'albumine et qui la coagulent. Mais quant à pénétrer plus profondément dans l'histoire physiologique des poisons, cela est actuellement impossible, et il faut nous résigner à attendre que la chimie physiologique ait fait des progrès suffisants pour caractériser les propriétés chimiques des divers albuminoïdes des cellules vivantes.

[1] Il est inutile d'insister sur ces données élémentaires. Les champignons croissent dans des solutions concentrées de strychnine. Le ferment de l'urée végète dans des solutions ammoniacales presque caustiques. Les lapins peuvent impunément consommer de l'atropine. La strychnine à très forte dose ne provoque aucun tétanos chez le limaçon. L'oxyde de carbone ne paralyse pas le cœur, même quand le sang en est saturé. Le curare n'agit pas sur les globules du sang, et paralyse les terminaisons des nerfs dans les muscles, etc.



VIII

Cependant il est une autre donnée qu'il n'est pas permis de négliger. Si l'on ne peut déterminer d'une manière absolue la dose *toxique* d'un poison; car cette dose varie à l'infini suivant la nature des éléments anatomiques empoisonnés; au moins peut-on très bien connaître la dose, qui, chez telle ou telle espèce animale, va provoquer fatalement la mort.

Ainsi, chez les animaux supérieurs, et en particulier chez les mammifères, la dose mortelle peut-être assez facilement déterminée. Cette dose est variable, suivant le poids du corps de l'animal; mais, par un simple calcul, il est facile de ramener la quantité de poison injecté à un kilogramme du poids du corps. Si l'on fait ce calcul, on trouve que la quantité de poison, nécessaire et suffisante pour déterminer la mort, oscille dans des limites extrêmement étroites.

Cette dose, que j'appellerai volontiers *dose mortelle minima*, est très importante à bien connaître pour l'étude des médicaments ou des poisons.

Les expériences que je vais succintement exposer ici ont été entreprises afin de préciser pour les métaux alcalins la dose mortelle minima. Ce sont des expériences très faciles, mais qui malheureusement doivent être extrêmement nombreuses, de sorte que je n'ai pas pu, comme je l'aurais désiré, entreprendre les mêmes séries de recherches sur différents animaux: cobayes, lapins, chiens, poules, tortues, grenouilles, poissons, limaçons, écrevisses. Je n'ai pu jusqu'ici faire de recherches complètes que sur les cochons d'Inde.

Toutefois, ma tentative, même limitée à cette unique espèce animale, donne des résultats positifs sur la dose mortelle minimum des principaux métaux alcalins, combinés au chlore.

Dans ces recherches, j'ai tenu compte du poids de l'animal en expérience. Les chiffres que je donne sont toujours rapportés à un kilogramme du poids de l'animal.

En second lieu la substance injectée était introduite, non dans le sang, ce qui entraîne quelquefois des accidents cardiaques, même quand l'injection est faite avec soin; mais dans le

tissu cellulaire sous-cutané. Il ne faut guère plus de quelques minutes pour que l'absorption soit totale; et, pour des substances aussi solubles et aussi diffusibles que les chlorures alcalins, on peut être assuré que la pénétration presque immédiate dans la circulation générale est la conséquence d'une injection saline faite sous le derme. On verra plus loin comment la dose mortelle de chlorure de potassium est absolument différente, selon que l'injection est faite sous la peau ou dans le système veineux.

Il arrive quelquefois que, quand la quantité de sel est un peu considérable, il se fait un abcès dans la région qui a été injectée. Cet abcès est suivi d'un décollement grave, qui compromet l'existence du cobaye. Au bout de 24 heures, si l'animal meurt, ce n'est pas parce que son corps a été imprégné par le poison, c'est par suite d'une suppuration étendue et d'un abcès volumineux.

Ainsi, j'appellerai *dose mortelle minima* la quantité minima de métal, qui, injectée sous la peau d'un cobaye, détermine fatalement la mort dans un intervalle moindre que vingt-quatre heures.

Pour connaître cette dose mortelle, deux expériences au moins sont nécessaires : Il faut d'abord une première dose A qui, je suppose, détermine la mort; puis une seconde dose $\frac{A}{4}$ qui, je suppose, ne donne pas la mort. On sera alors certain que la dose mortelle minima est comprise entre A et $\frac{A}{4}$: et ce chiffre pourra, par suite d'expériences successives, être précisé avec une approximation de plus en plus grande.

Les sels que j'ai employés étaient des substances chimiques très pures. Le chlorure de lithium était soluble entièrement dans l'éther absolu. Le chlorure de césium contenait, il est vrai, du rubidium; mais, autant que j'ai pu m'en assurer, en quantité insuffisante pour fausser notablement les résultats. Quant aux chlorures de sodium, de potassium, de rubidium, et d'ammonium, on sait que ces substances se trouvent dans le commerce à l'état de pureté presque absolue.

Je n'insisterai pas ici, quel que soit l'intérêt de cette étude,

sur les symptômes de l'empoisonnement par ces chlorures alcalins. En effet, d'une part les cobayes, animaux sur lesquels j'ai fait mes expériences, se prêtent assez mal à l'analyse physiologique détaillée des phénomènes toxiques; d'autre part mon but était tout différent, puisque je n'avais d'autre intention que de déterminer avec rigueur la dose mortelle minima.

1. Sodium [1]. Dose mortelle	1gr.38
— —	1.38
— —	1.10
— —	0.91
— —	0.85
Dose non mortelle.	0.85
—	0.79
—	0.67
La dose mortelle minima est	**0.85**

2. Potassium. Dose mortelle. . . .	0.68
— —	0.66
— —	0.63
Dose non mortelle	0.57
—	0.53
—	0.43
—	0.43
—	0.22

La dose mortelle minima est entre 0.63 et 0.57, soit **0.60**.

3. Rubidium. Dose mortelle	2.57
— —	1.6

[1] Les chiffres que je donne sont toujours rapportés à un kilogr. du poids de l'animal, et représentent, non la quantité de chlorure, mais la quantité de métal injecté. En général les cobayes avec lesquels j'expérimentais étaient très jeunes et de petite taille. Leur poids n'a dépassé presque jamais 450 grammes.

Dose non mortelle.		1.4
—	—	1.28
—	—	1.09
—	—	1.09
—	—	0.71
—	—	0.7
—	—	0.7
—	—	0.7
—	—	0.54
—	—	0.54
—	—	0.51
—	—	0.32
—	—	0.28

Ces expériences sur le rubidium, que j'ai, avec intention, rendues très nombreuses, établissent, je crois, d'une manière formelle, l'innocuité extrême du rubidium, fait remarquable que M. *Grandeau* avait indiqué, mais qu'il n'avait pu établir que sur des preuves insuffisantes.

La dose mortelle minima paraît donc être de **1.5** (entre 1.4 et 1.6).

4. LITHIUM. Dose mortelle		0.192
—	—	0.159
—	—	0.144
—	—	0.137
—	—	0.125
—	—	0.112
Dose non mortelle.		0.090
—		0.082
—		0.076
—		0.052
—		0.023

La dose mortelle minima est comprise entre 0.090 et 0.112. On peut donc admettre le chiffre rond de **0.100** comme représentant la quantité minima de lithium métallique (à l'état de

chlorure) nécessaire pour déterminer la mort d'un cobaye de 1 kilogramme.

Il est à remarquer que les accidents provoqués par le lithium ne sont pas aussi foudroyants que ceux qui sont déterminés par quelques intoxications. Le lithium, à la dose de 0.120, par exemple, ne tue pas immédiatement; mais au bout d'une demi-journée ou d'une journée, l'animal meurt comme épuisé. Sa respiration devient insuffisante; le cœur a diminué de force et de fréquence, et la température, au lieu d'être de 38° ou de 39°, n'est plus que de 26° ou de 27°.

Ici encore, faisons remarquer quelle faible dose de lithium est nécessaire pour amener la mort d'un animal.

5. Césium.

Dose mortelle.	1.5
—	1.2
Dose non mortelle.	0.92
—	0.87
—	0.57

La dose mortelle minima est comprise entre 0.92 et 1.2, soit, en chiffres ronds, 1.00. Ainsi le césium est dix fois moins toxique que le lithium, quoique son poids atomique soit 19 fois plus fort.

En résumant ces expériences, nous trouvons les doses mortelles minima suivantes:

Lithium.	0.1
Potassium.	0.6
Sodium	0.9
Césium	1.0
Rubidium	1.5

Il me semble que ces faits démontrent que la relation établie entre le poids atomique des métaux et leur toxicité

est, sinon inexacte, du moins impossible à appliquer à la famille chimique si bien caractérisée des métaux alcalins.

On pourrait cependant faire quelques objections. Je vais les aborder successivement.

D'une part, en effet, la quantité de chlore n'est pas la même dans ces divers empoisonnements, et le chlore peut jouer un certain rôle dans l'action toxique. Ainsi l'ingestion d'un gramme de lithium répond à l'ingestion de 5.07 de chlore, tandis qu'un gramme de césium répond seulement à 0.161 de chlore, par suite de la différence considérable des poids atomiques.

Voici donc, non plus seulement en poids de métal, mais encore en poids de chlorure métallique et en poids de chlore, les doses mortelles minima, pour les substances que nous envisageons ici :

DOSES MORTELLES MINIMA.

	MÉTAL.	CHLORE.	CHLORURE MÉTALLIQUE. Chlore et métal.
Li..................	0.1	0.5	0.51
K..................	0.6	0.54	1.14
Na..................	0.9	1.4	2.3
Cés..................	1.0	0.16	1.16
Rb..................	1.5	0.66	2.16

On peut donc regarder comme certain ce qui était *à priori* vraisemblable, c'est que dans ces intoxications, ce n'est pas le chlore qui est toxique, mais bien le métal. En effet les quantités de chlore (combiné) qui ont déterminé la mort ont varié dans des limites étendues, de 0.16 à 1.4.

Que l'on envisage le métal seul, le chlore seul, ou le chlore combiné au métal, jamais on ne peut constater de relation entre la hiérarchie toxique et la hiérarchie atomique de ces métaux alcalins.

Une seconde objection doit être élevée, et elle mérite d'être examinée, car sa solution nous fera pénétrer plus profondé-

ment dans le mécanisme d'une action toxique. En effet on peut supposer que l'action toxique s'exerçant par une action chimique, au moyen sans doute d'une équation chimique, la force toxique des divers métaux doit être proportionnelle, non plus à leur poids brut, mais à leur poids moléculaire. — Autrement dit, on ne peut pas comparer un gramme de sodium à un gramme de potassium; mais 23 grammes de sodium (poids atomique) à 39 grammes de potassium.

Afin de juger s'il en est ainsi, voyons ce que deviendront les chiffres susdits, ceux que l'expérience nous a donnés, au cas où l'on calculerait, non le poids absolu de la quantité toxique, mais son poids moléculaire.

Ainsi, en supposant que l'on considère 1 atome de lithium, 1 atome de sodium, etc., examinons quelle sera la puissance toxique relative de ces divers métaux.

En effectuant les calculs, on voit que :

7	milligrammes	de lithium	intoxiquent	70	grammes de l'animal vivant.
23	—	de sodium	—	25	—
39	—	de potassium	—	67	—
80	—	de rubidium	—	53	—
133	—	de césium	—	133	—

Cela suffit évidemment pour démontrer que les métaux alcalins sont différemment toxiques, même si l'on rapporte leur puissance toxique à leur poids atomique.

On peut en induire aussi que leur action intime sur la substance vivante n'est pas identique. En effet, s'il s'agissait d'un dédoublement chimique toujours identique, on devrait trouver que 7 milligrammes de lithium, 23 milligrammes de sodium, etc., empoisonnent des quantités égales de la substance vivante.

Remarquons toutefois que les différences de toxicité sont bien moins grandes, quand on considère, comme ci-dessus, le poids moléculaire, et non plus le poids brut des métaux injectés.

Il reste à examiner une dernière objection : c'est celle de

l'absorption de la substance injectée. De fait, on admet que presque toutes les substances solubles et diffusibles, quand elles sont injectées sous la peau très rapidement passent dans le sang.

Toutefois il ne m'a pas paru absolument certain qu'il en est ainsi. Tout au moins, avec quelques sels, l'absorption peut-elle être plus lente qu'avec d'autres. Aussi ai-je fait les injections sous-cutanées non pas en un seul point, mais en plusieurs points de la peau, de manière à offrir à l'absorption une bien plus grande étendue.

En opérant ainsi je n'ai jamais pu constater que l'empoisonnement différait comme marche de l'empoisonnement ordinaire, dans le cas où l'injection a été faite en bloc, en un seul point de la peau.

Pour le chlorure de potassium quelques réserves sont nécessaires[1]. En effet MM. *Aubert et Dehn* ont trouvé que la dose mortelle de métal est voisine de 0.0006[2] pour 1 kilogr. du poids de l'animal; tandis que, d'après mes expériences, cette dose est mille fois plus forte, c'est-à-dire de 0.6. Comme il ne peut y avoir d'erreur aussi considérable, ni dans mes expériences, ni dans celles de MM. *Aubert et Dehn*, il faut admettre, ou bien que les cobayes sont plus réfractaires à l'action du potassium que les chiens, ou bien que la méthode employée étant différente (injections sous-cutanées au lieu d'injections dans le sang) les résultats expérimentaux doivent être différents.

De fait c'est cette dernière hypothèse qui est exacte. En effet, j'ai injecté sous la peau d'un chien pesant 4,060 grammes, 1.04 de chlorure de potassium, soit 0.25 de métal pour un kilogr. du poids de l'animal. Or, l'animal n'a éprouvé que des symptômes peu marqués: du tremblement, un peu de paralysie du train postérieur, de la salivation, de l'hébétude; mais

[1] A ce propos je rectifierai ce que je disais dans mon premier mémoire. (*Arch. de physiol.*, 1882, p. 153.) Les chiffres donnés par MM. *Aubert et Dehn* doivent être comptés non en grammes, mais en milligrammes, de sorte que, pour empoisonner 1 chien d'un kilogr. il suffit, en chlorure de potassium, d'une dose de 0.00136 à 0.00106.

[2] Et non de 0.6, comme une faute d'impression l'indique dans mon précédent mémoire.

il a survécu. Un abcès volumineux s'est même développé au point où l'injection de la substance saline avait été faite.

Sur le même chien, 7 jours après, j'ai injecté dans la veine saphène, avec beaucoup de précaution, 0.36 de chlorure de potassium soit 0.046 de sel par kilogr. La mort a été très rapide, et l'arrêt du cœur a été presque instantané.

Ainsi, en injection sous-cutanée, 1.04 de chlorure de potassium n'a pas déterminé la mort, alors qu'en injection intraveineuse une dose de 0.36 a fait périr le même animal.

J'ai fait aussi la même expérience sur des lapins. A un lapin j'ai injecté sous la peau une quantité de chlorure de potassium répondant à 0.3 de métal par kilogr. et à un autre lapin de même poids j'ai injecté la même quantité de sel, non plus en une seule fois, mais en quinze injections sous-cutanées, de manière à offrir à l'absorption une très large surface. Cependant les deux animaux se sont comportés de la même manière, et ni l'un ni l'autre n'a péri.

Il s'ensuit que ce n'est probablement pas parce qu'il n'est pas absorbé que le chlorure de potassium injecté sous la peau n'est toxique qu'à très forte dose, c'est parce que cette absorption se fait graduellement, et que le métal, porté au cœur par la circulation, n'arrive pas en grandes masses, comme lorsqu'on fait l'injection par le sang, mais par très petites doses, au fur et à mesure que se fait l'absorption.

Ce qui me semble bien démontrer que le chlorure de potassium est absorbé, c'est que les effets toxiques sont proportionnels à la dose injectée. Si la masse aqueuse contenant le sel séjournait dans les tissus sans passer dans la circulation, on ne pourrait tuer rapidement un animal par cette voie sous-cutanée. Or, il n'en est pas ainsi, et si la dose est forte, la mort est très rapide, et il ne faut que quelques minutes pour qu'elle survienne.

Il me paraît donc, sinon certain, du moins vraisemblable, que les injections intraveineuses de chlorure de potassium déterminent la mort par arrêt du cœur, et que cet arrêt mortel du cœur n'est pas la conséquence nécessaire de l'empoisonnement. Ce n'est qu'un phénomène accidentel : ce n'est pas un des symptômes physiologiques de l'intoxication. Je me

rends compte toutefois que cette interprétation n'est pas absolument rigoureuse, et qu'il faudrait prouver, avec plus de force que j'ai pu le faire, que le chlorure de potassium injecté sous la peau a passé en totalité, au bout de trois ou quatre heures, dans la circulation générale.

De même les physiologistes qui déterminent la puissance toxique du chlorure de potassium en injectant cette substance dans les veines auront à prouver que le cœur n'est pas empoisonné directement, et qu'il n'y a pas une altération de l'endocarde ou de la fibre musculaire cardiaque par l'introduction trop rapide du poison.

Il y a là une question intéressante qui mériterait d'être examinée de très près.

Je voudrais aussi, dans une prochaine série d'expériences, qui ne sont encore qu'en voie d'exécution, examiner si les différents animaux, vertébrés et invertébrés, à sang chaud et à sang froid, sont également sensibles à l'action des métaux alcalins, et quel est le processus de la mort dans ces diverses intoxications.

Quoi qu'il en soit, il me paraît maintenant que j'ai établi, par les quatre séries d'expériences contenues dans ce mémoire, les faits suivants :

1° Les métaux alcalins ne sont pas d'autant plus toxiques que leur poids atomique est plus élevé;

2° Leur toxicité relative varie selon qu'on envisage tel ou tel tissu, tel ou tel élément anatomique; .

3° La dose mortelle n'est pas proportionnelle au poids atomique, par conséquent l'action chimique exercée par ces divers poisons métalliques sur la substance vivante n'est pas identique.

V

CONTRIBUTION A LA PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA RÉGION CORTICALE DU CERVEAU ET DE LA MOELLE, DANS L'EMPOISONNEMENT PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE ET L'ESSENCE D'ABSINTHE [1],

Par le Docteur **STANISLAS DANILLO**, de Saint-Pétersbourg.

(Travail du laboratoire de pathologie expérimentale et comparée de M. Vulpian.)

Les propriétés anesthésiques de l'alcool, connues depuis fort longtemps, ont été mises en pratique, même en chirurgie, bien longtemps avant la découverte des propriétés de l'éther et du chloroforme. Les recherches de *Duménil* et de *Demarquay*, celles de *Binz*, *Koehler*, *Setchenow*, *Manassein*, *Ruge*, *Parks*, *Wolowicz*, *Magnan* et de beaucoup d'autres auteurs, démontrent que l'influence de l'alcool se manifeste par l'abaissement de la température, l'affaiblissement des grandes fonctions générales, la prostration, la parésie musculaire, etc.

Diverses observations faites sur l'homme, ainsi que les recherches expérimentales opérées sur des animaux, démontrent que l'alcool possède, dans de certaines conditions, une influence inhibitoire sur les convulsions strychniques, sans toutefois être le véritable antagoniste de la strychnine. Ces faits sont démontrés par les recherches de *Stacchini* (17).

Si nous connaissons les phénomènes cérébraux observés

[1] Les résultats de ces recherches ont été communiqués à l'Académie des sciences dans la note présentée par M. Vulpian, le 22 mai (*Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, 1882).

pendant la vie et les conséquences nécroscopiques et chimiques de l'empoisonnement par l'alcool à hautes doses; les données expérimentales précises relatives à l'influence de cette substance sur les fonctions motrices du cerveau n'existent pas encore, du moins à ma connaissance.

Il en est de même pour l'influence de l'alcool sur les phénomènes produits par l'action de l'essence d'absinthe; car elle n'a été l'objet de recherches que de la part de deux savants (*Magnan* et *Challand*).

Ainsi M. *Magnan*, qui s'est beaucoup occupé de la physiologie pathologique de l'alcool et de l'essence d'absinthe, en étudiant l'action comparative et mutuelle de ces deux substances en tire la conclusion qu'en somme les effets de l'alcool et de l'essence d'absinthe s'additionnent sur le même sujet, mais ne se contrarient pas (*Magnan*, 3, p. 65) et qu'en somme, on note un peu de retard et moins d'intensité dans les convulsions absinthiques (*Gazette des hôpitaux*, 1869, p. 334).

A l'appui de cette opinion, l'auteur cite deux expériences. L'une d'elles consistait à injecter 4 grammes d'essence d'absinthe dans la veine d'un chien préalablement alcoolisé par l'injection dans l'estomac de 70 grammes d'alcool. Le retard des phénomènes dus à l'action de l'essence d'absinthe s'explique, d'après l'auteur, par l'arrêt des sécrétions sous l'influence de l'alcool. La seconde expérience consistait dans l'injection intra-veineuse de 5 grammes d'essence d'absinthe mêlée à 3 grammes d'alcool; il n'a été observé qu'une attaque au lieu de plusieurs, ce qui semblerait indiquer que le pouvoir excito-moteur de la moelle serait diminué. *Challand* cite également ces deux expériences et la conclusion qui résulte pour lui de l'influence combinée de l'alcool et de l'essence d'absinthe est la suivante : (5).

L'alcool et l'essence d'absinthe administrés ensemble additionnent leurs effets, qui se manifestent, pour chacune de ces substances, sans rien perdre de leurs caractères spéciaux. (*L. c.*, p. 57.) Cette conclusion est précédée de la description des expériences sur ces deux substances administrées en même temps en proportions variables. Une expérience consiste dans l'injection de 4 grammes d'absinthe dans l'es-

tomac après celle de 60 grammes d'alcool. A la suite de cette ingestion, on remarque d'abord une résolution complète avec coma; après quelques heures, les premières secousses se manifestent et sont suivies d'une attaque complète. La seconde expérience ne donna lieu qu'à une seule attaque au lieu de plusieurs, à la suite d'une injection intra-veineuse de 0,05-0,010 d'essence d'absinthe faite après la résolution qui suivit l'injection de 70 grammes d'alcool dans l'estomac, (*L. c.*, p. 28 et 29.)

En ce qui touche les données expérimentales, concernant l'influence de l'alcool sur les fonctions motrices et sensitives du système nerveux central, nous n'avons pu trouver qu'une expérience de *Lallemand*, *Duroy* et *Perrin* (*L. c.*, p. 36), dans laquelle, sur un chien alcoolisé, l'irritation mécanique de la dure-mère spinale, des faisceaux postérieurs et leur broiement, de même que celui du nerf sciatique, ne donnaient pas de signes de sensibilité ni de contractions musculaires. Au contraire, l'irritation du nerf par un courant électrique, même très faible, amenait des secousses convulsives prolongées.

Ayant donc en vue ces indications bibliographiques, nous nous sommes proposé d'étudier l'influence de l'alcool à hautes doses sur les fonctions de la zone motrice du cerveau et sur les attaques d'épilepsie dite corticale; et de comparer cette influence avec celle qu'il a sur l'épilepsie dite absinthique. Mais, avant d'aborder la question de l'influence de l'alcool sur l'évolution de l'attaque convulsive qui s'observe dans l'action de l'essence d'absinthe, nous avons cru utile d'entreprendre certaines recherches qui pourraient préciser plus nettement le caractère des phénomènes de l'empoisonnement par cette substance à doses variées et dans diverses périodes. En même temps, nos recherches ont porté sur l'excitabilité corticale, non seulement sous l'influence de l'alcool, mais aussi pendant l'action de l'essence d'absinthe. Sauf les recherches sur la réaction électrique cortico-musculaire, la réaction neuro-musculaire a été également étudiée afin de définir (approximativement du moins) le degré de l'influence des deux substances sur les fonctions de l'appareil neuromusculaire. Toutes ces recherches ont été faites sur des chiens,

car chez ces animaux la zone motrice est beaucoup mieux étudiée que chez les autres, et l'emploi de la méthode graphique est plus commode en raison du volume plus considérable des masses musculaires, et enfin principalement parce que les troubles psychiques d'origine toxique sont faciles à constater.

Dans toutes les expériences, l'alcool et l'essence d'absinthe ont été injectés dans le sang par la veine saphène. L'injection intra-veineuse a été choisie comme étant le procédé le plus rapide d'introduction de l'agent toxique dans l'organisme.

L'alcool à 95° était réduit par l'eau distillée à 45° de concentration, d'après l'alcoomètre de Gay-Lussac et conservé dans un flacon bouché à l'émeri. L'injection se faisait lentement, à l'aide d'une seringue de Pravaz, contenant une certaine quantité de liquide dont le poids a été soigneusemont déterminé.

D'après les recherches des auteurs qui se sont occupés de l'étude de l'influence de l'alcool sur l'organisme, il résulterait que l'injection intra-veineuse de l'alcool, à un degré de concentration supérieur à 21° de l'alcoomètre de Gay-Lussac, donnerait lieu à la coagulation du sang et à une mort rapide de l'animal mis en expérience. (Voir *Lallemand-Duroy* et *Perrin.*) Désirant vérifier ce fait et le contrôler, nous avons pratiqué quelques expériences dans cette direction, avant d'aborder la question principale.

Il résulte des recherches auxquellesnous nous sommes livré que les animaux mis en expériences supportent parfaitement des quantités considérables d'alcool à 45 et même 50 degrés de concentration, c'est-à-dire plus que le double en force alcoolique que les 21° indiqués ci-dessus et donnés comme limite maxima.

Ainsi, à un chien vigoureux, du poids de 14 kilogrammes, il a été injecté dans le sang, par la veine saphène, 110 grammes d'alcoo à 45° de l'alcoomètre de Gay-Lussac. L'injection était faite très lentement, par doses de 5 grammes toutes les 2 minutes. Après la dernière injection, l'animal était dans le coma, avec résolution complète, abolition des réflexes sensitifs et douloureux et respiration très faible. Cet état se pro-

longea près de six heures. Le lendemain, ce chien ne présentait pas d'autres symptômes qu'une faiblesse très prononcée avec titubation des jambes; deux jours plus tard, il était revenu complètement à lui, et huit jours après l'injection il était pris pour servir à une expérience, avec trépanation du crâne, qu'il supporta très bien sans narcose.

Nous ne citons que cette expérience, mais nous en avons fait plusieurs qui ont toutes donné des résultats identiques et affirmatifs. Nous nous croyons donc autorisé à regarder la coagulation du sang chez un animal vivant, par suite d'injection d'alcool, comme impossible si on opère lentement, si le degré de concentration ne dépasse pas 45 à 50° de l'alcoomètre Gay-Lussac et si la quantité d'alcool ne dépasse pas 8 grammes par kilogramme du poids de l'animal.

A 60° de concentration, dans les mêmes conditions, la mort survient assez rapidement dans l'état comateux. Mais n'ayant à nous occuper ici que des altérations anatomiques qui peuvent être observées à la suite d'un tel mode d'empoisonnement, nous nous bornons seulement à constater le fait.

Les opérations préparatoires à l'exploration de la réaction cortico-musculaire consistaient dans la trépanation du crâne, dans la région antérieure, d'après les indications connues de *Hitzig* et *Fritsch*, *Ferrier*, *Franck* et *Pitres*, et autres. En ce qui touche seulement l'enlèvement de la dure-mère, nous avons modifié un peu le procédé. Cette modification consiste simplement en ce qu'au lieu d'exciser complètement la dure-mère et, en cas d'hémorragie veineuse, de mettre sur l'orifice du vaisseau une pointe de feu, comme l'ont fait dans leurs recherches *François Franck* et *Pitros* (14), nous rabattons le lambeau de la dure-mère excisé partiellement à sa partie externe et inférieure, sur la ligne médiane du crâne dénudé préalablement, ce qui permet d'arrêter l'hémorragie par la torsion de la veine, qui s'opère d'elle-même par le renversement du lambeau. L'opération de la trépanation ainsi que celle de l'excision partielle de la dure-mère était toujours pratiquée sans narcose. Dans une partie des expériences, la trépanation se faisait à droite; dans l'autre, à gauche. Le sillon crucial étant dénudé, le cerveau était re-

couvert d'une lamelle d'amadou, après que l'on avait eu la précaution d'enlever, à l'aide de petits tampons de même matière, les coagulations sanguines qui pouvaient se trouver dans la plaie. Le muscle temporal et la peau étaient ensuite ramenés à leur place et maintenus par une pince à pression continue et l'animal, immobilisé de la manière connue, était laissé au repos près d'une demi-heure.

Attendu que, dans nos recherches, nous n'avions pas l'intention de définir exactement le temps de l'excitation latente ni la durée de la transmission de l'excitation de la région corticale au muscle correspondant, et n'ayant besoin que de l'enregistrement des contractions musculaires consécutives aux excitations électriques uniques ou multiples de la zone motrice avant l'injection de l'alcool, et, après celle-ci, dans les diverses périodes de l'intoxication, nous avons procédé ainsi qu'il suit :

Au lieu de dénuder le tendon du muscle pour l'attacher ensuite par ce tendon au tambour du myographe, comme l'ont fait dans leurs recherches *F. Franck* et *Pitres* (*l. c.*) et, après eux, *Bubnoff* et *Heidenhain* (13), les tracés myographiques étaient pris directement sur les muscles de l'épaule opposée au lieu de l'excitation de la région corticale. Dans ce but, le myographe à transmission de Marey (14) était fixé sur les muscles explorés à l'aide de deux larges bandes de caoutchouc passées dans les anneaux rivés à la partie métallique de la plaque du myographe. A l'aide de ces deux bandes, l'appareil était fixé, sans toutefois qu'il pût comprimer la masse musculaire. Le tronc, à sa partie supérieure, était maintenu à la table par des attaches qui immobilisaient l'animal, tout en laissant leur liberté aux mouvements de l'épaule. Pour l'exploration de la réaction musculaire, j'ai pris les muscles de l'épaule, et spécialement ceux qui président à l'élévation de cette région et à son extension en avant ; car, d'une part, les masses musculaires sont plus épaisses dans cette partie que dans toute autre des membres antérieurs, ce qui facilite l'application du myographe ; et, d'autre part, le gonflement des muscles, par la même raison, peut se traduire plus nettement. Pour éviter la possibilité du

déplacement du bouton du tambour sur le muscle exploré, les bandes de caoutchouc étaient, en outre, attachées à la peau à l'aide de quelques points d'aiguille.

Comme excitateur de la région motrice, nous avons fait usage du courant de deux piles de Bunsen, de grandeur moyenne, réunies en tension.

L'irritation de la région motrice était faite par coups de clôture et de rupture du courant, qui passait auparavant par l'appareil à chariot de Dubois Reymond, avec bobines immobilisées à 0 de distance (bobine induite, R. 1206 n° 3). Le trembleur de l'appareil était supprimé, et le courant était interrompu par l'appareil chronographique interrupteur de Trouvé. Ces interruptions consistant en coups de rupture et de clôture consécutifs pouvant être produits de une à quarante fois par seconde, le signal de Deprez, intercalé dans le circuit, indiquait le nombre d'interruptions et, par conséquent, connaissant ce nombre, il indiquait en même temps la durée de l'irritation. Dans certaines expériences cependant, le temps en secondes était marqué à part, afin de pouvoir se rendre compte d'une façon plus exacte de la durée des phénomènes observés. Pour évaluer l'intensité du courant employé, ce qu'il était possible de faire exactement avec des piles à action aussi constante que le sont celles de Bunsen, nous avons procédé autrement qu'en mesurant le degré d'enfoncement des bobines : si l'on intercale dans le courant induit des résistances variables déterminées préalablement, on obtient l'appréciation exacte de l'intensité du courant, si l'on veut se rappeler la formule connue de *Ohm* : $I = \frac{E}{R+r}$. Donc, en laissant les bobines fixes à 0 de distance (primaire et secondaire), en intercalant ensuite la bobine de résistance graduée en unités connues, on a l'appréciation exacte (relativement du moins à l'appareil à chariot donné et aux piles en usage) de l'intensité du courant employé, sans rien modifier à l'influence de l'induction du courant. Dans ce but, nous nous sommes servi d'une bobine de résistances divisée de 1 à 500 et intercalée dans le courant induit. Au début de nos recherches, la bobine des résistances était intercalée dans

le courant inducteur, mais plus tard, nous avons supprimé cette disposition comme défectueuse, et tous les tracés ont été pris avec la disposition décrite.

En variant alors les résistances dans la bobine, on variait également l'intensité du courant et on pouvait ainsi l'apprécier exactement pour la production d'une certaine réaction cortico-musculaire. Dans quelques expériences, au lieu d'employer pour l'excitation de la région motrice les coups de rupture et ceux de clôture du courant, nous nous sommes servi de la clef de Dubois Reymond pour agir par coups de rupture isolés.

Pour éviter le contact des parties métalliques avec la surface du cerveau, nous avons employé des excitateurs qui consistaient en une lame de zinc amalgamé, aplatie à un bout, de 5 centimètres de longueur et de un millimètre d'épaisseur. Elle se trouvait fixée à un tube en verre de quatre millimètres de diamètre intérieur, effilé en pointe, et rempli dans son tiers inférieur d'une couche de terre glaise pétrie avec une solution de sulfate de zinc et dans laquelle se trouvait encastrée la tige métallique au tiers de sa longueur. Le bout inférieur du tube était fermé par un petit cône d'amadou se terminant en pointe et qui, avant son application à la surface du cerveau, était trempé dans une solution aqueuse de chlorure de sodium (6 pour mille). Le fil conducteur, isolé, était long de deux mètres. Deux tubes semblables formaient les excitateurs qui, fixés ensemble dans un support en liège, pouvaient s'écarter par leurs extrémités inférieures à un degré convenable l'un de l'autre, à l'aide d'un lame de liège de forme conique interposée entre eux et une bande de caoutchouc qui resserrait les tubes. Ces excitateurs, fixés sur un support horizontal à côté de l'animal, se trouvaient toujours dans la même position, en rapport avec la surface du cerveau ; car la tête de l'animal était également immobilisée par les moyens connus pendant la durée de l'excitation électrique.

Pour obtenir une irritation électrique efficace, capable de produire une réaction cortico-musculaire, l'écartement des pointes des rhéophores ne doit pas dépasser un millimètre à $1^{mm}5$ de distance. La détermination des points moteurs

pour les muscles présidant à l'extension de l'épaule et à son mouvement en avant, était faite toujours avant l'injection de l'alcool, et après qu'on les avait reconnus, on prenait le tracé myographique avec le minimum d'intensité du courant nécessaire pour une contraction musculaire localisée à l'aide d'une interruption isolée de courant, faite par sa rupture et sa clôture consécutives. En ce qui touche la topographie de la région motrice, nous croyons utile de remarquer que si l'on voulait trouver dans la zone motrice les parties excitables, en se fondant exclusivement sur les indications fournies par les figures des ouvrages de *Ferrier*, de *Hitzig* et des autres savants qui se sont occupés de cette question, on serait souvent exposé à de longues recherches; car ces petits territoires excitables varient, non seulement dans leur étendue chez les différents animaux mis en observation, mais encore dans leurs positions respectives par rapport aux autres parties excitables de la zone motrice présidant aux autres mouvements. Cette région se trouve en général un peu en avant du sillon crucial, et varie quelquefois d'étendue dans certaines limites, car le sillon crucial, de même que les points dits moteurs, ne se trouve pas toujours à la place indiquée par les schemas.

Ayant ainsi déterminé la partie de la zone motrice dont l'excitation peut donner des contractions musculaires isolées, ainsi que la force du courant nécessaire à la production de ce phénomène, nous avons procédé ensuite à la détermination de la force et de la durée des excitations multiples nécessaires pour donner lieu à une attaque épileptiforme, soit locale, soit hémiplégique, ou enfin généralisée. Nous n'avons pas à revenir sur les détails qui caractérisent ces attaques, bien connus de tous les auteurs qui se sont occupés de la question de l'excitabilité électrique de la substance corticale; nous nous bornons donc à faire remarquer (ainsi que MM. *F. Franck* et *Pitres*, *l. c.*) que chez certains animaux, l'excitabilité de la zone motrice, et sa réponse musculaire à une irritation d'une certaine force et d'une certaine durée, se traduit par un accès généralisé de convulsions, tandis que chez les autres, dans les mêmes conditions, cet accès se localise seu-

lement, ou dans un membre, ou dans la moitié du corps opposée à l'hémisphère excité. Toutefois, en prenant les tracés myographiques sur le même animal avant l'injection d'alcool et après celle-ci, connaissant l'intensité approximative et la durée de l'excitation, on pourrait arriver à une comparaison suffisamment exacte des phénomènes observés.

Le degré de la sensibilité était reconnu, avant et après l'injection d'alcool, par l'excitation du bout central du nerf sciatique, la réaction neuro-musculaire par celle du bout périphérique. Ayant en vue principalement l'exploration de la réaction cortico-musculaire, nous dûmes nous borner à une définition générale de la réaction neuro-musculaire, sous l'influence de l'irritation de la partie périphérique du tronc du nerf moteur, afin de pouvoir évaluer approximativement le degré de l'influence relative de l'alcool sur les fonctions motrices des nerfs périphériques, comparativement à celles de la région corticale. Pour la sensibilité, nous n'avons fait que constater si l'animal répondait ou non, par la manifestation de la douleur consécutive, à une excitation du bout central du nerf sciatique par un courant de force connue et avec un nombre défini d'interruptions par seconde.

I

INFLUENCE DE L'ALCOOL A HAUTES DOSES SUR L'EXCITABILITÉ ÉLECTRIQUE DE LA RÉGION MOTRICE DU CERVEAU

Après avoir décrit la méthode de recherches que nous avons employée, nous allons exposer les résultats des expériences auxquelles nous nous sommes livré:

La quantité d'alcool nécessaire pour produire chez un chien une anesthésie complète, avec abolition des réflexes douloureux, variait selon le poids de l'animal.

En général, pour produire une anesthésie telle que l'animal soit dans l'impossibilité de réagir après l'excitation électrique du bout central du nerf sciatique par un courant induit au maximum d'intensité, il suffit d'injecter l'alcool à raison de 4 à 6 grammes par kilogramme du poids de

l'animal. Si l'on veut prolonger l'expérience lorsque celui-ci commence à revenir à lui, il est facile de le ramener à l'état anesthésique, à l'aide d'injections nouvelles d'alcool.

Les symptômes bien connus du coma alcoolique nous dispensent d'en faire une description détaillée; toutefois, nous croyons devoir présenter une remarque sur l'état du cerveau observé à travers l'orifice de la trépanation. Au commencement de l'injection, on observe une hyperémie de la couche corticale; mais, plus tard, au contraire, le cerveau semble être anémié et sa surface est comparativement beaucoup plus pâle qu'au début de l'injection.

Le poids des chiens dans cette série d'expériences a varié de 10 à 22 kilogrammes. La quantité d'alcool injecté a varié de 40 à 160 grammes par animal. En résumé, nous avons fait sur 10 chiens 12 expériences, mais comme les résultats qu'elles nous ont donnés sont uniformes, nous n'en rapporterons que deux, en y joignant les tracés myographiques correspondants.

Comme nous l'avons dit au commencement de ce travail, nous désirions définir les altérations de l'excitabilité électrique de la zone motrice sous l'influence de l'empoisonnement par l'alcool à hautes doses. On n'ignore pas que la réaction cortico-musculaire est produite par des irritations uniques et ne donnant que des réponses musculaires isolées, par une série d'excitations plus ou moins prolongées donnant lieu aux phénomènes de la tétanisation musculaire et de l'attaque convulsive consécutives à la somme des excitations.

En ce qui touche les secousses musculaires isolées consécutives aux irritations doubles isolées, nous avons pu constater que pendant un temps assez long l'intensité de la réaction cortico-musculaire ne paraît par baisser sensiblement. En examinant les tracés des contractions pris sur la même région musculaire, après l'excitation de la partie correspondante de la zone motrice corticale dans des intervalles de temps égaux durant une et même deux heures, on peut voir que la hauteur des contractions musculaires varie fort peu et reste sensiblement la même, si on a eu la précaution de ne

dénuder la surface du cerveau que pendant le temps strictement nécessaire pour produire une excitation.

Notre opinion sur ce point ne doit être admise, cependant, que sous certaines réserves; car il est possible que la période latente de la contraction musculaire puisse varier, dans certaines limites de temps, de quelques centièmes de seconde. Mais comme nous n'avions en vue que l'étude générale de la secousse musculaire, consécutive à une irritation unique par un courant dont l'intensité ne variait pas sensiblement pendant une ou deux heures, le fait que nous avançons peut être envisagé comme non douteux.

Les recherches sur les variations de l'excitabilité corticale (en dehors de toute influence, à l'exception de celle de la trépanation), par des décharges isolées, pouvant produire des secousses musculaires simples, n'ont pas encore été faites, à notre connaissance du moins, à l'exception de certaines indications générales données par *Hermann* (8). En conséquence, avant d'aborder la question de l'excitabilité corticale sous l'influence de l'intoxication alcoolique, nous avons cru devoir faire 5 expériences dont les tracés myographiques démontrent ce que nous avons avancé. Au contraire, les excitations doubles, en séries de 8 à 20 par seconde, paraissent être plus efficaces pour la production d'un accès d'épilepsie corticale, un certain temps après la trépanation qu'immédiatement après cette opération. Ainsi, tandis que chez un chien du poids de 9 kilogrammes, immédiatement après la trépanation faite sans narcose, l'excitation de la zone motrice donnait lieu à une attaque hémiplégique convulsive, après 40 excitations doubles (clôture et rupture), 10 par seconde, par le courant avec résistance intercalée, égale à 5 unités, une heure plus tard, le même nombre d'interruptions suffisait pour amener une attaque convulsive très prononcée par le courant avec une résistance de 15 unités, c'est-à-dire avec un courant beaucoup plus faible.

Expérience. I. — Chien du poids de 22 kilogrammes. Trépanation sans narcose de la région motrice de l'hémisphère gauche; hémorragie consécutive peu intense. Une demi-heure après l'enlèvement de la dure-mère (le cerveau est recouvert pendant ce temps par le muscle

temporal et la peau ramenés à leur place), recherche des points moteurs pour les muscles de l'épaule gauche sur l'hémisphère droit excité par un courant très faible, commençant par 50 unités de résistance; excitations isolées doubles, une fois par seconde. Les premières contractions s'observent avec un courant de 20 unités de résistance dans le rhéostat.

La figure 1 présente les tracés graphiques des secousses musculaires isolées, pendant 7 secondes.



Fig. 1.

L'attaque d'épilepsie corticale commence par les contractions dans le membre antérieur, passe ensuite dans le membre postérieur du même côté et enfin se généralise et dure de deux à trois minutes. Elle peut être provoquée par l'irritation de la zone motrice des muscles de l'épaule par un courant du 15 unités de résistance, par une série de 10 excitations doubles à la seconde pendant 4 secondes. En étudiant le tracé myographique de la figure 3, on voit que la tétanisation apparaît déjà à la sixième excitation, atteint son maximum à la vingtième, pour décroître ensuite d'un certain degré à la fin de l'excitation et se renforcer de nouveau ensuite. La période tonique cède graduellement sa place à la période clonique, qui se manifeste par le tracé connu de cette période et se termine enfin par la dernière, celle du repos.

Après l'injection d'alcool faite lentement, à raison de 5 grammes toutes les deux minutes, et à la seizième injection (la dernière), l'animal est dans un état de prostration complète, la respiration superficielle est rare et faible, le réflexe de la cornée est considérablement affaibli, l'irritation du bout central du nerf sciatique (résistance dans le courant, 3 unités, 40 interruptions par seconde) ne donne lieu qu'à des phénomènes de douleur peu prononcés, tels que gémissements

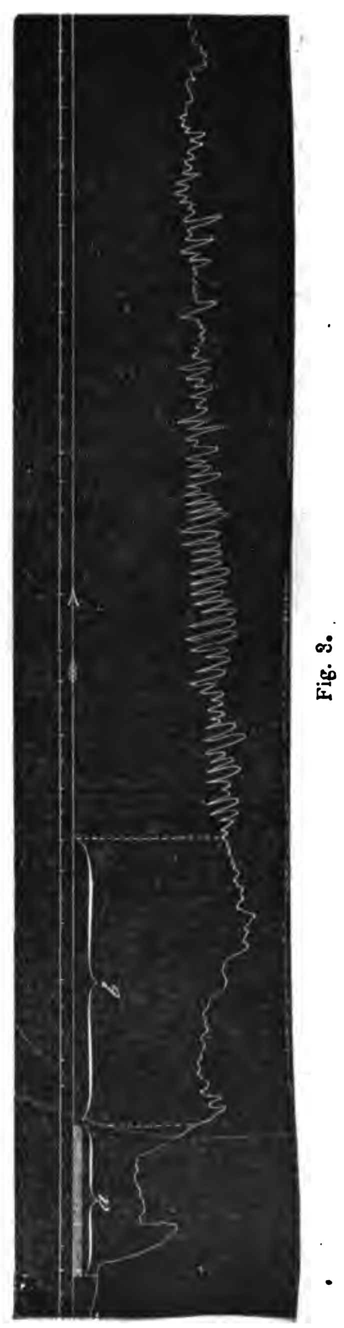


Fig. 3.

très faibles. Le bout périphérique excité par un courant avec 200 unités de résistance donne une contraction musculaire très nettement prononcée. La région corticale qui présentait, au début de l'injection d'alcool, une coloration rouge très vive, une demi-heure après la fin de l'injection, est plutôt anémiée et les pulsations cérébrales, très nettes avant l'injection, sont alors presque nulles.

Les excitations isolées doubles de la même partie de la zone motrice par un courant de même intensité (20 unités) qu'avant l'injection donnent à ce moment le tracé de la figure 2. Les réponses musculaires sont très faibles et la hauteur de la ligne des contractions est abaissée notablement, comparativement à celle de la figure. En éliminant les résistances par unités et en arrivant au courant à son maximum d'intensité (0 de résistance bobines à 0 de distance), on arrive également au même tracé. Dix minutes après la fin de l'injection, les excitations isolées restent complètement inefficaces et le tracé ne présente que deux lignes parallèles, sur l'une desquelles sont marquées les interruptions du courant.



Fig. 2.

L'excitation, prolongée par une série d'interruptions, pendant 10 secondes (12 interruptions doubles par seconde et 5 unités de résistance) donne, sur la figure 4, le tracé qui présente seulement une téta-

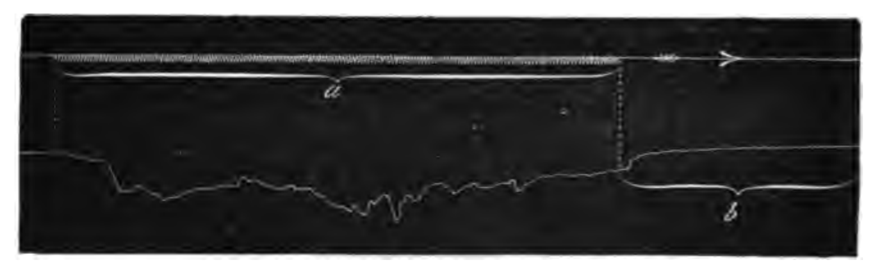


Fig. 4.

nisation imparfaite du muscle, avec contractions isolées qui correspondent aux irritations uniques. La fin de l'excitation électrique est

marquée sur le tracé par le relâchement immédiat du muscle, qui ne donne plus la ligne de secousses caractérisant la marche connue de l'attaque convulsive, après la cessation de l'excitation corticale dans l'état normal de l'animal.

Une heure enfin après la dernière injection, l'animal, ayant reçu au total 100 grammes d'alcool, se trouve en état de résolution complète; sensibilité douloureuse presque nulle à l'action du courant. La réaction neuro-musculaire étant très nette à un courant avec 200 unités de résistance, l'irritation de la région corticale, par un courant au maximum d'intensité, pendant plusieurs secondes, ne donne pas de réponse musculaire; et la figure 5 présente le tracé myographique pris dans ces conditions.



Fig. 5.

L'animal étant, à ce moment, détaché de la table, reste complètement immobile, présentant tous les phénomènes bien connus d'une profonde ivresse. La plaie de la tête est recousue, et l'animal est laissé en observation.

Examinant ce chien vingt-quatre heures plus tard, on ne constate chez lui qu'une titubation légère; la sensibilité douloureuse est très nettement prononcée, il pousse des cris de douleur après une légère irritation mécanique du nerf sciatique dénudé de l'autre côté. L'exploration de l'excitabilité de la région motrice de l'hémisphère gauche, dénudé sans narcose, montre qu'avec la même force de courant qui était employé pendant la durée de l'empoisonnement par l'alcool, on obtient des réponses musculaires très nettes pour des excitations isolées, et que les excitations multiples faites également dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire à l'aide d'un courant au maximum d'intensité, donnent une attaque convulsive qui ne diffère presque pas du tracé de la figure 3.

Donc, sous l'influence de l'empoisonnement par l'alcool à hautes doses, l'irritabilité de la région motrice du cerveau

s'affaiblit jusqu'à son abolition complète. Il restait encore à contrôler ce résultat par de nouvelles expériences, c'est-à-dire à rechercher l'influence des injections d'alcool soit sur les phénomènes convulsifs produits par l'irritation électrique du cerveau, soit sur ceux qui, comme on le sait, s'observent spontanément sur les chiens par l'effet de la dénudation de la zone motrice.

Attendu que les conditions dans lesquelles se développent les attaques convulsives spontanées, qui se manifestent à la suite de la dénudation de la zone motrice, ne peuvent pas encore actuellement être définies rigoureusement, nous nous bornons seulement à constater que, si, pendant une semblable attaque, on pratique une injection intra-veineuse d'alcool à 30° de l'alcoomètre de Gay-Lussac, à raison de un gramme au moins par kilogramme du poids de l'animal, on observe aussitôt un arrêt des phénomènes convulsifs.

Cet arrêt a lieu très rapidement, en quelques secondes, et l'animal reste complètement immobile. Afin de préciser plus nettement la marche de cette influence inhibitoire de l'alcool sur l'attaque convulsive due à une irritation de la zone motrice du cerveau, nous avons fait sur six chiens des expériences spéciales, prenant les tracés myographiques de la manière indiquée au début de ce travail.

La durée de l'attaque et de ses diverses périodes était marquée en secondes par le signal Deprez, relié au chromographe Trouvé, sur le tambour dont le tour complet s'opérait en 2 minutes 15 secondes. Dans cette série d'expériences, pour arriver à déterminer les phénomènes les plus accusés, nous nous sommes servi du courant au maximum d'intensité. Si on excite alors la partie de la zone motrice sur laquelle on peut provoquer des mouvements de l'épaule opposée à l'hémisphère excité, on provoque ainsi une attaque de convulsions qui se généralise rapidement, d'abord sur les membres du même côté, et ensuite sur ceux du côté opposé. En examinant les tracés myographiques, on voit que les trois périodes de l'attaque convulsive ont une durée différente, la plus courte est celle du tétanos, ainsi que l'ont observé déjà MM. *F. Franck* et *Pitres*. (*L. c.*) Dans nos recherches, sa durée

n'excédait jamais 6 à 8 secondes, même si l'excitation électrique était plus longue. La période clonique, est, au contraire, sujette à beaucoup plus de variations qui dépendent, ce nous semble, de l'individualité de l'animal; car, on ne l'ignore pas, certains chiens donnent très rapidement une attaque convulsive intense et prolongée, consécutive à une excitation électrique, tandis que d'autres, placés dans des conditions identiques, ne répondent que par une attaque faible et de courte durée. Il y aurait peut-être lieu d'instituer des recherches spéciales sur ces variations individuelles d'excitabilité électrique de la région motrice chez les chiens, afin de préciser d'une manière plus nette les conditions et les causes de ces variations; mais cette question n'entrant pas dans le cadre de nos recherches actuelles, nous ne l'indiquons qu'en passant.

En général, la durée totale de la période clonique (du moment où l'on commence à observer sur le tracé les premières ondulations de la ligne jusqu'à sa transformation consécutive en ligne droite) varie de dix secondes à deux minutes et même plus encore; car, chez certains animaux, nous avons pu observer la persistance de la période clonique pendant plusieurs minutes. Quelquefois, après la période de relâchement et de repos, l'attaque convulsive apparaît spontanément, toujours précédée d'une période tonique courte et suivie de la période clonique qui, toutefois, a une durée beaucoup plus longue. Nous nous arrêtons sur ces détails, en ce qui touche la durée des diverses périodes de l'attaque convulsive à la suite de l'excitation de la région motrice, car il n'existe pas, que nous sachions, d'indications sur ce point.

Si on injecte pendant une de ces deux périodes (tonique ou clonique) de l'alcool dans la veine, à raison d'un gramme au moins par kilogramme du poids de l'animal, ce qui peut être facilement fait pendant 2 ou 3 secondes, on peut observer l'altération suivante du tracé myographique : si l'injection a été opérée vers la fin de la période tonique, le tracé présente une altération après 2 ou 3 secondes, qui se manifeste par l'absence de petites secousses rapides et serrées, et la ligne du tracé ne présente plus alors que quelques ondulations dues

aux secousses dissociées des muscles de la région explorée. Ces secousses se continuant pendant 10 à 15 secondes au maximum, la ligne du tracé devient de moins en moins onduleuse et, généralement, vers la quinzième ou la vingtième seconde après le début de l'attaque convulsive on ne voit plus qu'une ligne presque droite. Nous avons dit que l'injection d'alcool peut être faite seulement à la fin de la période tonique, car il ne nous a pas été possible d'achever l'injection d'une quantité nécessaire d'alcool avant la fin de cette période. Si l'injection d'alcool est faite au début même de la période clonique, on observe également la dissociation des secousses musculaires, et l'arrêt se fait presque avec la même rapidité. Au commencement de nos expériences dans cette direction, nous prenions pour l'injection intra-veineuse de l'alcool à 45°; mais, plus tard, nous avons constaté qu'il suffit de faire usage d'alcool à 30°, à la condition que la quantité employée ne descende pas au-dessous d'un gramme par kilogramme du poids de l'animal. En résumé, l'alcool administré en injections intra-veineuses, d'une part, abaisse rapidement l'excitabilité de la région motrice du cerveau, et cela jusqu'à son abolition complète et, d'autre part, donne lieu à des phénomènes d'arrêt complet et rapide des diverses périodes de l'attaque convulsive, soit d'origine spontanée, soit à la suite d'une excitation électrique.

Pour terminer cet aperçu général de l'influence de l'alcool en injections intra-veineuses sur les convulsions après l'irritation électrique de la région corticale, nous décrirons une expérience qui peut être envisagée comme typique de cette série de recherches.

Expérience II. — Chien du poids de 16 kilogrammes; trépanation sans narcose de la région antérieure du crâne au niveau du sillon crucial du côté droit; application du myographe sur les muscles de l'épaule gauche. Après l'incision de la dure-mère par le procédé déjà décrit, la plaie est recouverte par le muscle temporal et la peau; hémorragie, consécutive à la trépanation, peu abondante et qui s'arrête d'elle-même au bout de quelques minutes. Une demi-heure après l'opération, l'animal est complètement revenu à lui. Canule dans la veine saphène droite. La détermination du point moteur pour les muscles de l'épaule

est faite au moyen d'interruptions isolées doubles, une fois par seconde, avec un courant traversant 20 unités de résistance; mouvements d'extension très nettement prononcés avec courant de 15 unités de résistance. L'attaque convulsive est ensuite provoquée par un courant au maximum d'intensité, avec 20 interruptions doubles à la seconde, pendant 5 secondes; renforcement de la période tonique avec maximum d'intensité une seconde après la fin de l'irritation; la durée de la période tonique est d'environ 7 secondes, comptées depuis le commencement de l'irritation de la zone motrice. La période clonique commence par des secousses dans le membre antérieur opposé au côté de l'irritation corticale, les convulsions passent ensuite sur le membre postérieur du même côté, envahissant, dans le même ordre, le côté opposé, et enfin le chien est secoué par des convulsions générales; ces convulsions envahissent également les muscles de la face, du cou et de la nuque. La fin de l'attaque est marquée par la respiration stertoreuse de l'animal, mouvements oscillatoires de la queue et par la miction. Toute la durée de l'attaque était de six minutes environ. On voit enfin apparaître de l'écume à la gueule de l'animal resté immobile avec une accélération très intense des mouvements respiratoires. L'animal ayant été laissé en repos pendant dix minutes après la fin de l'attaque, les rhéophores sont de nouveau appliqués sur le point moteur et, après trois secondes d'irritation électrique, faites dans les mêmes conditions que précédemment et continuées pendant trois autres secondes, on injecte dans la veine de l'alcool à 30° (Gay-Lussac) en quatre seringues de 5 grammes de capacité chacune. L'injection terminée, les rhéophores sont enlevés, et l'irritation prend fin. Quelques secondes après, on observe sur l'animal quelques secousses dissociées dans le membre antérieur et dans le postérieur opposés à la région corticale excitée, l'attaque convulsive reste localisée, hémiplégique, les convulsions ne passent ni sur les muscles du tronc, ni sur ceux des membres du côté opposé. Ces secousses se dissocient de plus en en plus, en devenant de plus en plus faibles, et enfin l'animal reste immobile, avec une certaine accélération de la respiration.

En examinant le tracé myographique des contractions musculaires, on peut voir qu'après la période tonique (qui ne présente pas le caractère connu de renforcement de la tétanisation après la cessation de l'irritation), période qui a duré environ 4 à 5 secondes, succèdent non pas les secousses serrées et rapides observées au début de la période clonique; mais bien plutôt des mouvements dissociés d'une ampleur plus considérable; cette période dure à peu près dix secondes, et le tracé passe graduellement par une courte série d'ondulations faiblement prononcées, pour se terminer par une ligne droite qui se continue de la même manière près d'une minute.

Attendu qu'au début de ce travail nous nous sommes pro-

posé d'étudier l'influence de l'alcool à hautes doses, non pas seulement sur les convulsions d'origine dite corticale, mais aussi sur celles qui se manifestent sous l'influence de l'essence d'absinthe, nous réservons l'explication physiologique des faits observés pour la fin de ce mémoire.

(*A suivre.*)

VI

LES MICROZYMAS DU FOIE ET LES MICROZYMAS DU PANCRÉAS.

Par M. A. BÉCHAMP.

Le fait est certain, démontré, vérifié : des bactéries *peuvent* apparaître, se développer, dans une partie détachée d'un animal, sans que l'on puisse raisonnablement invoquer l'intervention d'une cause extérieure pour expliquer cette apparition, qui a lieu à même les tissus[1].

Ces bactéries ou vibrioniens sont des infusoires décrits et classés par les naturalistes comme organisés et vivants. Ces êtres se nourrissent, se multiplient ; ils possèdent, par conséquent, les attributs essentiels de la vie. Les chimistes et les physiologistes ont fini par reconnaître qu'ils sont des ferments, c'est-à-dire doués d'activité chimique et, de plus, que cette activité est corrélative de leur état d'êtres organisés.

C'est la présence constante des microzymas dans tous les tissus de l'organisme qui empêche de soutenir que les bactéries qui peuvent y apparaître sont le fruit de la génération spontanée. Et ces microzymas doivent être réputés organisés et vivants, à la fois parce qu'ils sont l'origine des bactéries et parce que, chacun selon son espèce, ils sont des ferments au même titre qu'elles.

Et c'est ainsi que l'étude de la fermentation et de la putréfaction est bien plus, quant à la cause, du domaine de la physiologie que de la chimie, car cette cause est liée à celle de la vie de l'organisme qui opère ce que l'on appelle la fermenta-

[1] Voir *Archives de physiologie*, nº de juillet 1882.

tion. Le chimiste pourrait se borner à constater seulement les effets de cette cause; il devient physiologiste lorsqu'il en veut découvrir l'origine. Lavoisier, par exemple, a pu donner une équation de la fermentation alcoolique sans connaître la levure de bière autrement qu'en tant que matière azotée. Plus tard, les botanistes ayant classé la levure parmi les productions végétales, Cagniard-Latour, tout physicien qu'il était, l'ayant également regardée comme organisée, un grand pas était fait; et là où Lavoisier pouvait ne voir que de la matière simplement pourvue d'activité chimique, on fut conduit à considérer une activité physiologique. Dès lors, pour l'étude complète du phénomène, la chimie dut faire alliance avec la physiologie.

Cependant, malgré l'effort du célèbre physicien et du concours que lui prêta Turpin, il arriva que chimistes et physiologistes se refusèrent à voir les choses comme lui; Liebig et Berzélius ne voulurent voir dans la levure de bière qu'un précipité de matière organique azotée sous forme globulaire; certains physiologistes et d'autres chimistes (Mitscherlich, V. Regnault), tout en admettant l'organisation de la levure, voyaient dans l'acte de la décomposition du sucre, en général de la matière fermentescible, un phénomène tout spécial, sans analogue. Bref, il n'y avait pas de théorie physiologique de la fermentation.

Dans l'intérêt du présent travail, il est nécessaire que j'expose brièvement ce que j'entends par « théorie physiologique de la fermentation ».

Cagniard-Latour disait que dans la fermentation alcoolique, la décomposition du sucre était *un effet de la végétation de la levure;* c'est-à-dire qu'il admettait, et Turpin avec lui, que le ferment se nourrissait, se multipliait dans le milieu fermentescible où il était ensemencé et que, corrélativement, le sucre se décomposait. Bref, la fermentation était supposée n'être autre chose qu'un phénomène corrélatif d'un acte physiologique. C'était la constatation d'un fait, ce n'était pas une explication.

La théorie physiologique est explicitement formulée, peu d'années après la publication du mémoire de Cagniard-Latour, par M. Dumas, dans l'énoncé suivant :

« Le ferment nous apparaît comme un être organisé... Les fermentations sont des phénomènes du même ordre que ceux qui caractérisent l'accomplissement régulier des actes de la vie animale... Le rôle que joue le ferment, tous les animaux le jouent; on le retrouve même dans toutes les parties des plantes qui ne sont pas vertes... Tous ces êtres ou tous ces organes consomment des matières organiques, les dédoublent et les ramènent vers les formes les plus simples de la chimie minérale... Il faut souvent plusieurs fermentations successives pour produire l'effet total[1]... »

Il est inutile, ici, dans ces *Archives*, de faire ressortir ce qu'il y a de profondément physiologique dans cet énoncé. Et cela était écrit en 1843! Je sais que l'on n'a pas cru à cette grande généralisation, qui comprend la fermentation comme un acte comparable à la nutrition dans les animaux. Pour moi, c'est à la suite de mes recherches sur la cause de l'interversion du sucre de canne exposé à l'air en solution aqueuse, et après avoir démontré que les moisissures qui y naissent et les microzymas atmosphériques qui y arrivent sont directement actifs dans les phénomènes de fermentation, que j'en vins à traduire en un langage plus bref la théorie physiologique dont il s'agit, savoir :

« Les fermentations par ferments organisés sont des actes de nutrition, c'est-à-dire d'assimilation et de désassimilation, souvent précédés d'un acte de digestion. »

Une explication devient maintenant nécessaire.

La nutrition doit s'opérer *dans le ferment*, de même qu'elle s'accomplit dans l'animal qui se nourrit. La digestion doit s'opérer *hors du ferment*, de même que la digestion s'accomplit dans l'estomac et le canal intestinal, régions réellement extérieures à l'animal.

Il y a donc à considérer deux fonctions distinctes dans la levure de bière, par exemple : la fonction par laquelle le ferment intervertit le sucre de canne et le transforme en glucose fermentescible, c'est-à-dire capable de nourrir la levure; et la fonction qui succède à celle-là, c'est-à-dire l'absorption

[1] Dumas, *Traité de chimie appliquée aux arts, etc.*

avec assimilation, et la désassimilation avec décomposition du sucre, d'où résulte la formation de l'alcool, de l'acide carbonique, de l'acide acétique, de l'acide succinique, de la glycérine, etc.

Il y a deux moyens de démontrer que la levure intervertit le sucre de canne sans qu'elle soit présente et sans que la fermentation alcoolique intervienne. Le premier consiste à laisser la levure en infusion dans l'eau et à filtrer; le liquide filtré, bien débarrassé de toute trace de globules de ferment, intervertit le sucre de canne qu'on y dissout. Le second consiste à prendre de la levure bien lavée à l'eau, recueillie sur un filtre et essorée sur porcelaine dégourdie. Dans cet état, elle paraît sèche au contact de la main, bien que la dessiccation à 100 degrés lui fasse perdre près de 80 0/0 d'eau. Si alors on la broie avec son poids de sucre de canne en poudre, le mélange devient d'abord pâteux, puis assez liquide pour couler; en ce moment, de l'eau étant ajoutée, et le mélange rapidement filtré, il se trouve que, dans la liqueur, il y a déjà du sucre interverti et bientôt l'interversion s'achève complètement. Voici l'explication : dans le premier cas, la levure a sécrété la zythozymase (le ferment inversif, comme on l'appelle) et c'est elle qui a déterminé la fixation de l'eau sur le sucre de canne pour le transformer en glucose; dans le second cas, le contact du sucre a déterminé la sortie, par osmose, des parties solubles de la levure avec l'eau; ces parties solubles contiennent la zythozymase, laquelle a agi comme dans le premier cas. C'est là un phénomène purement chimique, comparable à celui de l'action des acides.

La première fonction de la levure est donc de produire et sécréter une zymase, par le moyen de laquelle elle transforme le sucre de canne en glucose, sans que la fermentation alcoolique se manifeste.

L'autre fonction de la levure, celle qui opère le dédoublement du glucose, formé pour produire l'alcool, exige impérieusement qu'elle soit présente, parce que c'est *dans elle* que s'opère la décomposition. Mais, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut pas démontrer que ce glucose pénètre dans la levure. Comment donc prouver que l'alcool

et l'acide carbonique, etc., se forment dans la levure? J'y suis parvenu en faisant voir que la levûre très pure, délayée dans l'eau distillée, dégage de l'acide carbonique, tandis que le liquide filtré de la réaction, étant distillé, fournit de l'alcool et de l'acide acétique. C'est donc dans le globule de levure, à l'aide de son contenu que se forment l'alcool, etc. Par conséquent, la levure s'assimile le glucose, et l'alcool, l'acide carbonique, etc., ne sont que les produits de la désassimilation. Les choses se passent comme pour un animal : l'urée qu'il rend par les urines provient de ses tissus, soit quand il est nourri, soit dans l'état d'inanition; de même le foie produit du glucose aussi bien pendant l'inanition, quoique en quantité moindre.

Ainsi le dédoublement du glucose s'accomplit dans la levure par un phénomène d'assimilation et de désassimilation. Et la zythozymase que les globules contiennent s'y produit de la même manière, à l'aide de matériaux qui ne la contiennent point, ainsi que je l'ai fait voir dans le mémoire sur les moisissures qui naissent dans l'eau sucrée.

On peut juger par là quel abîme sépare une zymase, ce qu'on appelle aussi un ferment, des ferments organisés. Les zymases sont des substances solubles formées par les ferments organisés qui, eux, sont insolubles en tant que vivants.

Les ferments organisés, qui sont insolubles du fait de l'organisation, ne devraient pas s'appeler ferments, car on ne dit pas d'un être qui se nourrit qu'il est ferment; il est producteur des zymases ou ferments solubles, comme il l'est des matériaux organiques qu'il s'est assimilés pour vivre et se multiplier. Bref, une zymase est toujours le produit de la nutrition d'un organisme, cellule ou microzyma.

Ces notions préliminaires aideront à l'intelligence des faits que je vais exposer. Je reviens aux microzymas.

J'ai dit que les microzymas peuvent évoluer et que le résultat de cette évolution était quelque vibrionien. Mais pour que l'évolution soit possible, il est nécessaire de réunir certaines conditions; sans cela, ils restent à l'état de microzymas. Dans une récente discussion à l'Académie de médecine, j'ai eu à invoquer le principe de chimie que voici : « A toute

transformation chimique de la matière, organique ou minérale, il faut une cause. » On soutenait qu'une matière insoluble pouvait spontanément se transformer en matière soluble par hydratation ; c'était la même erreur que celle que j'ai combattue en recherchant si le sucre de canne peut spontanément s'intervertir.

Pour combattre mes démonstrations que les microzymas sont la cause, à même les tissus, de l'altération, sans influence extérieure, des matériaux soustraits à un animal et de la naissance corrélative des vibrioniens, M. Balard, M. Pasteur lui-même, m'ont opposé une expérience célèbre, que son auteur invoque comme fondamentale. La voici :

M. Pasteur, avec l'aide de Cl. Bernard, a reçu le sang, au sortir des vaisseaux, dans un ballon, avec les soins les plus grands, de façon qu'il n'eût que le contact de l'air pur, privé de germes. Et l'habile expérimentateur rapporte comme ceci les suites de l'opération :

« Le sang ne se putréfie pas, même aux plus hautes températures de l'atmosphère ; son odeur reste celle du sang frais ou *prend une odeur de lessive*. Contrairement à ce que l'on aurait pu croire, l'oxydation directe des principes du sang, par combustion lente, n'est pas très active ; après une exposition des ballons dans une étuve à 25°-30° pendant plusieurs semaines, on n'observe encore qu'une absorption de 2 à 3 0/0 de gaz oxygène, lequel est remplacé par un volume sensiblement égal de gaz carbonique » ; et, dans une note, M. Pasteur ajoute : « Dans les circonstances dont je viens de parler, où le sang de chien exposé au contact de l'air pur ne se putréfie pas du tout, *les cristaux du sang se forment avec une remarquable facilité.* Dès les premiers jours de son exposition à l'étuve, lentement à la température ordinaire, le sérum *se colore peu à peu en brun foncé*. Au fur et à mesure que cet effet se produit, *les globules du sang disparaissent*, et le sérum et le caillot se remplissent de cristaux très nets, teints en brun ou en rouge. Après quelques semaines, *il ne reste plus aucun globule sanguin*, ni dans le sérum, ni dans le caillot. »

On peut bien se le demander : le sang s'est-il conservé ?

Sans doute, on ne perçoit pas l'odeur de putréfaction, le sang peut seulement prendre *une odeur de lessive;* mais des cristaux du sang se sont formés; les hématies ont peu à peu disparu; le sang a changé de couleur; il a absorbé de l'oxygène et dégagé de l'acide carbonique. Et, sans doute, si l'analyse du phénomène avait été poussée plus loin, on aurait trouvé encore d'autres produits d'altération! Bref, le sang ne s'est pas conservé, car du sang sans globules, ce n'est plus du sang!

Évidemment, M. Pasteur n'a vu dans le sang extrait des vaisseaux que de la matière morte, ne recélant plus aucune cause de transformation! Il n'a pas cherché la cause des changements constatés. Cependant, si le sang, après sa sortie des vaisseaux, n'est que matière chimique, matière sans vie, pourquoi les globules disparaissent-ils? Pourquoi un changement de couleur et même d'odeur? Pourquoi une absorption d'oxygène et un dégagement d'acide carbonique? Pourquoi la formation des cristaux du sang? Oui, si le sang était matière morte, matière purement chimique, il aurait dû se conserver tel quel dans l'importante expérience de M. Pasteur. Je reviendrai sur ce sujet et je montrerai que les globules du sang ont disparu parce qu'ils ont été la proie des microzymas que M. Pasteur n'a pas aperçus, et qui ont pullulé sans évoluer en bactéries ou vibrioniens.

Oui, à toute transformation chimique de la matière, il faut une cause; et cette cause est chimique ou physiologique. Dans l'expérience de M. Pasteur, la cause physiologique, ce sont les microzymas; dans le sang, pendant la vie, ce sont les hématies, etc.

On se rappelle que, dans leurs expériences, Schwann, Schrœder et Dusch, M. Pasteur, n'ont pas pu conserver le lait, la viande, le sang, sans quelque altération. Dans l'expérience de M. Paul Bert, où de la viande a été soumise à l'action de l'air sous haute pression, quand on y regarde de près, il y a aussi quelque changement. Tout cela a son explication dans les microzymas des matières sur lesquelles on a expérimenté : si l'on n'a pas constaté le développement de bactéries ou d'autres vibroniens, c'est tout simplement que les condi-

tions de l'évolution des microzymas n'ont pas été réalisées.

La disparition des globules du sang, dans le sang issu des vaisseaux, est du même ordre que la rapide destruction des cellules et des éléments histologiques des tissus après la mort; c'est pourquoi quand on veut faire des préparations de tissus ou d'éléments anatomiques, il faut prendre des précautions conservatrices.

Les cellules sont des éléments anatomiques transitoires, même dans l'animal vivant où elles se détruisent sans cesse pour se reproduire. On admet dans les cellules une fonction chimique, différente selon l'organe où cette cellule est destinée à vivre et à agir. Mais de quel ordre est cette fonction et quoi est actif dans la cellule, si celle-ci est un élément anatomique transitoire? Ce sont les microzymas; je vais le démontrer en les isolant, du foie d'abord, et ensuite du pancréas, afin de les étudier à part, comme j'ai étudié ceux de l'atmosphère et de la craie.

Microzymas du foie; leur composition. — Lorsqu'on examine attentivement la pulpe du foie obtenue par le raclage de la glande, on y distingue aisément les cellules propres et une foule de granulations moléculaires libres; les cellules elles-mêmes peuvent être plus ou moins pourvues de ces granulations, et Cl. Bernard a lui-même fait la remarque importante suivante : chez un animal, chien ou lapin, en digestion de matières féculentes, les cellules hépatiques sont plongées dans un amas de granulations moléculaires qui disparaissent dans l'intervalle de deux digestions; pendant la digestion, les cellules, en outre, sont comme turgides, gonflées, à bords ou contours très nets; chez l'animal à jeun, ces mêmes cellules sont affaissées et à contours moins tranchés. Je reviendrai sur cette remarque de Cl. Bernard.

Le foie est la glande où les bactéries apparaissent le plus aisément et on peut noter, en y regardant bien attentivement, qu'en même temps les granulations moléculaires disparaissent de plus en plus ; et si l'observation se fait avec suite, en modérant l'évolution bactérienne des microzymas par l'immersion du fragment de foie dans l'eau sucrée créosotée ou phéniquée, il est facile de distinguer dans la préparation micros-

copique des granulations doubles, des chapelets de granulations et enfin des bactéries de toute dimension. En même temps, les cellules hépatiques disparaissent de plus en plus.

Conformément à ce que j'ai dit dans un précédent mémoire, j'ai considéré ces granulations du foie comme étant du même ordre d'organismes que les microzymas atmosphériques et de la craie, etc. Naturellement, j'ai essayé de les isoler. Voici comment j'y suis parvenu.

Le foie étant enlevé à l'animal, sans le léser, est hydrotomisé à l'eau distillée; et pour éloigner l'objection relative aux germes de l'air, l'eau distillée est préalablement bouillie, phéniquée à 1 goutte par 100 cent. cub. et refroidie. Le lavage fini, le foie étant décoloré et privé complètement de sang, la vésicule biliaire enlevée, on réduit, par le raclage, le tissu de la glande en une pulpe aussi déliée que possible. La pulpe obtenue, délayée dans une grande quantité d'eau créosotée, est passée par un tamis de soie; le liquide trouble est encore passé par un linge à tissu serré (bien entendu, on se met à l'abri des poussières; le tamis et le linge sont bien propres, lavés à l'eau bouillante phéniquée, etc.); il contient, avec quelques débris du tissu de la glande, des cellules non rompues et des microzymas en foule. Le liquide trouble est abandonné au repos dans un lieu frais. Les débris, les cellules non rompues et les noyaux des cellules détruites se déposent les premiers. Les microzymas libres restent plus longtemps en suspension. Par lévigation et décantations successives, on obtient enfin des liquides troubles où le microscope ne laisse plus apercevoir ni cellule, ni noyau : les microzymas sont absolument seuls. Après 24 heures, il s'en dépose assez pour que, malgré leur petitesse, ils puissent être recueillis sur un filtre à tissu serré. On les y lave, et lorsque l'eau de lavage, bien limpide, ne donne plus de précipité ou de trouble par l'addition d'alcool concentré, l'opération est terminée.

Après ces longs traitements, les microzymas ont le même aspect que dans la glande : leur forme et leur mobilité sont restées les mêmes.

En opérant avec soin, même en été, lorsqu'on a pris la précaution de maintenir le milieu créosoté et en ajoutant un peu

d'éther au mélange, on ne peut pas constater d'altération dans le milieu où les microzymas sont plongés.

Pour les expériences auxquelles ils étaient destinés, ces microzymas ont été employés dans l'état où ils viennent d'être obtenus. Mais quand on veut les soumettre à l'analyse élémentaire, il faut un traitement de plus : tandis qu'ils sont encore humides, on les soumet à un lavage à l'éther alcoolisé, puis à l'alcool et enfin à l'éther anhydre. Alors, en les faisant sécher rapidement dans le vide sec, sur l'acide sulfurique, qui absorbe l'éther, ces microzymas se présentent sous la forme de masses peu colorées, presque blanches, friables et tendres. Les microzymas du foie du mouton hydrotomisé, traités de cette manière, sont d'un blanc presque pur; mais si la dessiccation est faite sans soins, ils prennent l'apparence d'une masse cornée, plus ou moins brunâtre, comme certaines matières albuminoïdes.

J'ai analysé les microzymas du foie de mouton hydrotomisé et presque blanc pur, dont je viens de parler. La matière était desséchée à 140°, comme on le fait pour les matières albuminoïdes ordinaires. Dans cet état, ils laissent à l'incinération 3,02 0/0 de cendres. Cendres déduites, ils ont donné en centièmes :

Carbone..............	53, 8
Hydrogène............	7, 6
Azote................	16, 2
Oxygène..............	22, 4
	100, 0

Cette composition ne présente rien de remarquable, c'est celle de certaines matières albuminoïdes.

J'ajoute qu'il est impossible de priver ces microzymas de matières minérales, quelque prolongé que soit le lavage, même avec de l'eau acidulée par l'acide acétique : c'est que ces matières minérales leur sont essentielles comme à tous les êtres organisés.

Étudions de plus près les microzymas du foie.

Des propriétés de la matière organique des microzymas du foie. — La chose étant une nouveauté à l'époque où j'en

suis venu à considérer les granulations moléculaires des animaux comme étant des microzymas, il a fallu les distinguer des autres granulations moléculaires identiques de forme que les auteurs désignaient sous différentes dénominations; notamment, des granulations graisseuses et des molécules qu'on ne caractérisait pas autrement qu'en disant qu'elles étaient animées du mouvement brownien.

Observés sous un grossissement suffisant (obj. 7, ocul. 1 de Nachet), les microzymas du foie apparaissent distinctement comme des sphéroïdes dont les plus volumineux n'ont pas $0^{mm},003$ et les plus petits environ $0^{mm},0005$; ceux-ci sont les plus nombreux. Ces sphéroïdes sont animés du mouvement brownien; l'eau ne les altère en aucune manière, même après plusieurs jours de contact; en été, sous le climat de Montpellier, on les retrouve inaltérés, mobiles; ils sont en quelque sorte imputrescibles. L'éther ne les dissout pas, ce qui, indépendamment de leur composition élémentaire, exclut toute nature graisseuse. L'acide acétique ne les dissout pas non plus, ni la potasse caustique au dixième : ils deviennent seulement un peu plus volumineux. L'acide chlorhydrique étendu en dissout quelque chose, mais sans altérer sensiblement leur forme. L'acide chlorhydrique fumant ne donne qu'avec peine une coloration plus ou moins violette, rouge, différente de celle que lui communique l'albumine. En brûlant, ils répandent l'odeur de corne brûlée. Leur substance contient donc une matière ou des matières albuminoïdes spéciales.

J'ai aussi séparé les microzymas de foies non hydrotomisés : ils sont morphologiquement les mêmes; mais la composition chimique m'a paru un peu différente, sans doute parce que, dans ce cas, ils sont souillés par les microzymas du sang.

Des fonctions des microzymas hépatiques. — On sait que Cl. Bernard a démontré qu'un foie hydrotomisé, ne contenant plus de glucose après cette opération, en contenait de nouveau quelques heures plus tard. L'illustre physiologiste avait conclu de ce fait que la matière glucogène était saccharifiée après coup. Nous nous sommes assurés, M. Estor et moi, que

les microzymas sont les agents qui opèrent la saccharification de la matière glucogène dans le foie.

a) *Action des microzymas hépatiques sur la fécule.* — Dans 240 centimètres cubes d'empois contenant 6 grammes de fécule, on a introduit 4 centimètres cubes de bouillie de microzymas purs. A la température de 40 degrés, moins d'une heure après, l'empois était fluidifié. L'expérience réussit également bien avec les microzymas de foies pris à des animaux à jeun ou en digestion, à des chiens comme à des lapins. Il faut seulement remarquer que la transformation de la matière amylacée ne va guère au delà de la fécule soluble ou de la dextrine : 24 heures après et même 48 heures, il ne s'était formé que des traces de glucose ou de dextrine.

Cette expérience est importante à cause des comparaisons que nous ferons des microzymas du foie avec ceux du pancréas.

Et il faut noter qu'après cette fluidification, les microzymas ont conservé, avec leur forme, leur mobilité.

Les microzymas du foie, insolubles, bien lavés, qui fluidifient l'empois où la matière amylacée est hydratée, mais insoluble, ne le peuvent faire qu'en sécrétant une zymase. Ils agissent donc comme la levure sur le sucre de canne, par une zymase qu'ils contiennent dans leur cavité.

Mais puisque la fécule n'est pas saccharifiée, l'expérience de Claude Bernard n'est pas expliquée. Voici une expérience qui l'explique.

On prépare de la pulpe d'un foie *non hydrotomisé*, on sépare, comme plus haut, les parties les plus ténues restées en suspension, ne contenant que des microzymas et quelques cellules ; après un lavage suffisant sur le filtre et après s'être assuré que la pâte des microzymas ne contient pas de glucose, on l'introduit comme plus haut dans l'empois ; celui-ci est rapidement liquéfié et, dans l'espace de quelques heures, la présence du glucose est aisément constatée. De cette expérience, il faut conclure que les microzymas du foie fabriquent, avec les matières albuminoïdes de la glande que l'hydrotomisation n'a pas enlevées et qui étaient contenues dans les cellules qui les accompagnaient, la zymase nécessaire à la saccha-

rification, laquelle se produit peu à peu et se consomme à mesure : voilà ce qui explique pourquoi le sucre reparaît de nouveau dans les foies dont le lavage a enlevé le glucose et la zymase.

Si les microzymas sont organisés et vivants, la chaleur, au degré nécessaire, doit les tuer, c'est-à-dire les rendre inactifs : c'est, en effet, ce qui a lieu, soit que l'on opère avec les microzymas de foies hydrotomisés, ou de foies qui ne l'ont pas été.

Lorsque les microzymas sont abandonnés dans l'empois, créosoté à une goutte par 100 centimètres cubes, qu'ils ont fluidifié, ils évoluent, peu à peu, en passant par les phases décrites quand on opère sur la glande elle-même, et donnent des bactéries : alors commence une fermentation acide, laquelle devient butyrique, si l'on introduit du carbonate de chaux pur dans le mélange.

b) *Les microzymas hépatiques sont des ferments organisés.* — Cela résulte déjà de ce que, après leur évolution en bactéries, ils agissent comme ferment butyrique sur la fécule. Mais voici une preuve directe qu'eux-mêmes sont ferments.

J'avais fait voir que les microzymas de la craie et une matière albuminoïde dépourvue de microzymas faisaient fermenter l'alcool, pour produire de l'acide caproïque et d'autres composés. J'ai répété la même expérience en prenant comme ferment la pulpe du foie.

Dix grammes de foie de bœuf réduit en pulpe ont été introduits, sans autre addition, dans un mélange d'alcool et de beaucoup d'eau. L'appareil clos, à l'abri des poussières, a été abandonné à l'étuve. Au bout de six mois, sans aucune autre intervention, sans que rien de nouveau se fût développé ou ait apparu, les microzymas étant restés intacts, l'alcool a été trouvé, en grande partie, transformé en acide caproïque. Pour me convaincre que, dans l'opération, cet acide n'était pas le résultat d'une altération de la matière animale du foie, il m'a suffi de peser l'acide formé et le foie resté pour résidu.

Le poids de l'acide caproïque formé était de 20 grammes, le poids de la pulpe du foie représentait $2^{g},4$ de matière sèche, et le résidu, recueilli sur un filtre et séché, ne pesait guère moins : c'est donc l'alcool qui a fourni le carbone nécessaire à

la formation de l'acide caproïque. Et, comme *rien ne se fait de rien*, qu'à toute action chimique il faut une cause, il faut bien rechercher cette cause dans les matériaux du foie; elle ne réside pas dans sa matière purement chimique, albuminoïde ou autre (je m'en suis directement assuré), mais dans la matière organisée, c'est-à-dire dans les cellules, et, en somme, dans les microzymas de celles-ci, comme dans ceux de la craie.

Et qu'on veuille bien réfléchir que cette fermentation de l'alcool, pour produire l'acide caproïque et d'autres acides dont j'ai donné l'équation, n'est pas une fermentation ordinaire, dans le sens expliqué par M. Dumas dans la théorie que j'ai exposée plus haut, c'est-à-dire que ce n'est pas un dédoublement, une simplification; c'est, au contraire, une synthèse avec complication, car l'alcool a pour formule :

$$C^4H^6O^2$$

et l'acide caproïque :

$$C^{12}H^{12}O^4$$

c'est-à-dire que cet acide contient trois fois plus de carbone que d'alcool dans son équivalent.

Les microzymas du foie sont donc actifs, des deux activités que nous avons reconnues dans la levure de bière : activité transformatrice sur la fécule par leur zymase; activité de ferment organisé quand, évolués en bactéries, ils sont ferment butyrique; activité même synthétique, quand ils forment l'acide caproïque avec l'alcool. Ils sont donc vivants, au sens chimique du mot, et on peut tuer cette vie, rien qu'en les soumettant à l'action d'une température assez élevée, ce qui n'altère pas la composition des matières chimiques qui les composent.

Après l'étude des microzymas du pancréas, je dirai encore un mot des microzymas du foie.

Les microzymas du pancréas. — Il est inutile de dire ici que l'on avait, depuis longtemps, comparé le pancréas aux glandes salivaires; mais il est nécessaire de rappeler en peu de mots ce que l'on savait de la fonction chimique du pancréas et du suc pancréatique.

M. Valentin, cité par Cl. Bernard[1], paraît avoir été le premier à constater que le tissu du pancréas possède la propriété de transformer l'amidon en sucre.

MM. Bouchardat et Sandras[2] firent voir que, non seulement le tissu du pancréas, mais le suc pancréatique de poule et d'oie, possèdent la même propriété au plus haut degré. Le pancréas haché, mêlé au double de son poids d'eau, leur fournit un liquide qui agit vivement sur l'empois d'amidon pour le liquéfier et le dissoudre. Et, imitant le procédé à l'aide duquel M. Mialhe avait extrait la diastase salivaire de la salive humaine, ils isolèrent le principe actif de ces sucs et le rapprochèrent de la diastase, comme M. Mialhe l'avait fait.

Cl. Bernard[3] a confirmé ces résultats, en ce qui concerne l'activité du tissu, du suc et des infusions pancréatiques, sur l'empois. Mais il introduisit dans la science un point de vue erroné lorsqu'il a dit que :

« La transformation de l'amidon en glucose ne distingue pas le suc pancréatique des autres liquides alcalins de l'économie. »

C'est là une grave erreur, qu'il importe de relever : le sang est assurément un liquide alcalin de l'économie ; eh bien ! le sang veineux et artériel d'une saignée générale peut ne pas même fluidifier l'empois ; j'ai extrait, du sérum d'un pareil sang de bœuf, une *hémozymase* qui peut bien fluidifier l'empois, mais ne le saccharifie pas. Il faut le dire bien haut, l'alcalinité ne fait rien à l'affaire. Et cette remarque est très importante pour la suite du sujet que je traite ici.

Mais l'observation intéressante et nouvelle de Claude Bernard, la voici :

« La faculté (du suc pancréatique) d'émulsionner et de modifier les matières grasses neutres constitue son rôle essentiel et spécial dans la digestion, puisqu'il ne partage cette propriété avec aucun autre fluide intestinal, et qu'il la perd aus-

[1] Mémoire sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs, particulièrement dans la digestion des matières grasses neutres; in Supplément aux *Comptes rendus* hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences, t. I, p. 379-409.

[2] *Comptes rendus* de l'Académie des sciences, t. XX, p. 1085 (1845).

[3] *Comptes rendus*, t. XXVIII (1849).

sitôt que la matière coagulable (pancréatine) active se trouve altérée. »

Cl. Bernard a donc reconnu au pancréas une seconde fonction, celle d'émulsionner et d'acidifier les corps gras : le fait a été confirmé avec beaucoup de netteté par M. Berthelot, en saponifiant la butyrine par le suc pancréatique. Il faut bien convenir que la saponification des corps gras naturels est incomparablement plus difficile que celle de la butyrine; si bien qu'il n'est pas tout à fait certain que cette fonction constitue le rôle essentiel du suc pancréatique.

Mais, en voici une troisième, découverte par M. L. Corvisart[1], qui certainement est la plus remarquable, si ce n'est la plus importante. Il s'agit du pouvoir de digérer les matières albuminoïdes, que possède le suc pancréatique.

Il est indispensable de résumer en peu de mots l'importante découverte de M. Corvisart :

« Le suc pancréatique, en digérant les aliments albuminoïdes, opère en eux *une transformation identique* ou *analogue* à celle que l'estomac produit.

« Le liquide du pancréas *n'agit que sur la partie de l'aliment qui a échappé à la digestion gastrique.*

« La partie de l'aliment transformée par le suc de l'estomac est *un produit définitif sur lequel le pancréas n'a plus d'action.*

M. Corvisart a reconnu, que les aliments crus sont violemment digérés par le pancréas; que la propriété digestive de l'infusion de la glande est maximum, quand on prend à un chien le pancréas, la cinquième heure après un repas copieux ; que le suc pancréatique exerce son action *indépendamment de la réaction alcaline, acide ou neutre;* que l'action digestive sur les corps azotés est une action propre, primitive, qui réside dans le suc pancréatique avant toute immixtion avec le suc intestinal, biliaire, gastrique.

Et, pour donner à son observation toute l'étendue désirable, M. Corvisart a parfaitement établi que même l'infusion

[1] Sur une fonction peu connue du pancréas, la digestion des aliments azotés. *Comptes rendus*, t. XLIV, p. 720 (1857).

aqueuse du pancréas d'homme pouvait digérer l'albumine coagulée et la fibrine, sans qu'il fût possible d'attribuer la transformation à un phénomène de putréfaction : ce qui n'a pas empêché un physiologiste allemand de nier le fait, et de soutenir que les digestions pancréatiques artificielles sont des produits d'altération, de l'ordre des putréfactions. Il y a à tenir compte de cette assertion.

Aujourd'hui, on admet généralement que la fibrine se transforme, dans ces digestions, en albumine et en peptone, dont les propriétés se confondraient avec celles des produits des digestions gastriques.

On a reconnu aussi, dans les produits des digestions pancréatiques, la présence de la leucine, de la tyrosine, de l'hypoxanthine et d'autres composés cristallisables, sans pouvoir affirmer qu'ils n'ont pas pour origine le pancréas qui les contient.

Tels sont les faits les mieux établis concernant l'histoire de la fonction du pancréas.

Je ne me propose pas d'étudier le suc pancréatique, ni de refaire l'histoire du pancréas lui-même ; je ne rechercherai pas non plus si, dans le suc pancréatique, il y a trois ferments solubles, l'un pour émulsionner les corps gras, un autre pour saccharifier la fécule, un troisième pour digérer les matières albuminoïdes. Ces questions occupent M. J. Béchamp. Mais je veux rechercher, en me fondant sur la théorie du microzyma, quelle est la cause productrice de la substance ou des substances dont le mélange constituerait la *pancréatine* ou *diastase pancréatique* de MM. Bouchardat et Sandras, que je nomme *pancréazymase*.

Extraction des microzymas pancréatiques. — Il y a déjà plusieurs années que j'ai résolu le problème ; mais j'ai été arrêté, dans sa solution définitive, par une difficulté qui tient à une particularité de l'histoire de ces microzymas. J'avais réussi, pourtant, à démontrer que le tissu du pancréas pouvait être divisé en microzymas et en tissu conjonctif ; or, ce dernier, de plus en plus privé de cellules et de microzymas par un lavage soigné, possède de moins en moins la propriété de saccharifier la fécule. Au contraire, les autres parties

insolubles, microzymas et cellules, continuaient de la posséder[1].

Je n'ai eu de repos après la solution complète du problème, c'est-à-dire après avoir constaté que les microzymas pancréatiques, absolument privés de ce qui les souille, sont capables d'agir non seulement sur la fécule, mais sur les matières albuminoïdes, absolument comme le suc pancréatique lui-même.

Le plus grand obstacle à l'extraction des microzymas du pancréas, c'est leur facile évolution bactérienne, et la putréfaction des parties solubles du pancréas, qui en est la conséquence. L'opération que je vais décrire ne réussit bien qu'en hiver, par des journées froides.

J'ai opéré sur des pancréas de bœuf et de chien. La glande est détruite par le raclage et le broiement, avec les soins de propreté les plus grands; tous les ustensiles, tamis, linges, sont d'abord nettoyés, lavés avec le plus grand soin; au moment de s'en servir, ils subissent un dernier lavage à l'eau fortement phéniquée. La pulpe obtenue est délayée dans l'eau phéniquée, et la masse passée par un linge et exprimée; les parties solubles et les microzymas, avec les cellules non encore détruites, traversent les mailles. La masse restée dans la toile est encore broyée avec de l'eau phéniquée et passée par le linge. Trois ou quatre traitements semblables laissent le tissu conjonctif de la glande pour résidu.

Les liqueurs troubles sont jetées sur des filtres, pour filtrer aussi rapidement que possible. Les liquides sont utilisés au besoin pour la préparation de la pancréazymase ou d'autres études.

La masse que les filtres retiennent doit être délayée dans une grande quantité d'eau créosotée, additionnée du sixième de son volume d'alcool à 40 degrés centésimaux (15 à 20 fois le volume de cette masse); on passe par un tamis de soie fin, pour séparer encore quelques débris. Par lévigation et décantation, les parties les plus ténues sont séparées des plus grossières,

[1] *Les microzymas dans leurs rapports avec les fermentations et la physiologie.* Conférence faite à Nantes devant l'Association française pour l'avancement des sciences, 1875.

où se trouvent encore des débris de cellules et du tissu de la glande. Les microzymas sont enfin recueillis sur des filtres bien propres, préalablement lavés à l'eau bouillante créosotée; la masse égouttée a l'apparence de belle levure de bière blonde : ce sont les microzymas, tels qu'ils existent dans la glande. Dans cet état, ils possèdent déjà, sauf la composition élémentaire, les propriétés que nous allons leur reconnaître. J'ai d'abord été dupe d'une illusion ; pendant longtemps, je me suis imaginé que la masse finement granuleuse que j'obtenais ainsi, n'était que de la graisse et j'ai bien compris, plus tard, comment on avait pu regarder les granulations moléculaires du pancréas comme purement formées de corps gras. C'est là la difficulté dont je viens de parler ; je m'imaginais que l'activité de cette matière était due aux vrais microzymas pancréatiques, disséminés dans la masse des granulations moléculaires grasses, et je ne voyais pas le moyen de les en séparer, craignant que l'éther et l'alcool, capables de dissoudre les corps gras, n'anéantissent l'activité des microzymas. Tout simplement, je n'avais pas été assez hardi, je doutais de la vérité de la théorie.

En réalité, chaque granulation que je considérais, avec tout le monde, comme graisseuse, cachait un microzyma ; chacune de ces granulations moléculaires représentait un microzyma entouré d'une atmosphère de corps gras. En voici la preuve :

La masse égouttée restée sur les filtres, soigneusement détachée et encore fortement imprégnée d'eau, est délayée dans un assez grand volume d'éther, et vivement agitée avec lui. L'éther se charge du corps gras, forme une solution jaune, tandis que la masse brunit. On décante la solution éthérée ; on renouvelle l'éther, et, par plusieurs traitements semblables, terminés par un lavage à l'éther, légèrement alcoolisé, lorsque le dissolvant ne dissout plus rien et reste incolore, la masse est jetée sur un filtre, où elle est encore lavée à grande eau. Ce dernier lavage a pour objet de dissoudre les dernières traces de matériaux solubles de la glande, et notamment la leucine, la tyrosine, la xanthine, l'hypoxanthine, etc., composés, cristallisables ou non, que le pancréas contient.

Après tous ces traitements, les microzymas sont parfaite-

ment isolés ; on ne découvre dans la masse aucune trace de globules de la glande ; ils sont à peine souillés de quelques débris étrangers[1] ; on n'y découvre aucune trace de bactéries, ou des formes qui les précèdent dans l'évolution des microzymas; le volume des granulations moléculaires, après que leur atmosphère de corps gras a été enlevée, se trouve singulièrement réduit ; les microzymas pancréatiques sont des plus petits ; ils ont certainement moins d'un demi-millième de millimètre de diamètre ($0^{mm},0005$), et c'est bien d'eux que l'on peut dire qu'il en faut plus de 15 milliards pour remplir le volume d'un millimètre cube.

Humides, égouttés autant que possible sur le filtre, ils contiennent en général :

Matière fixe...........	12, 6
Eau....................	87, 4
	100, 0

Ainsi constitués, ils forment une pâte de couleur brun olive grisâtre. Desséchés dans le vide, ils ne prennent jamais l'aspect des microzymas hépatiques; ils forment une masse brun foncé, compacte et friable.

On aura une idée suffisante de leur abondance, en notant que 20 pancréas de bœuf fournissent plus de 130 grammes de microzymas humides, c'est-à-dire contenant autant d'eau que dans l'état physiologique.

Analyse élémentaire des microzymas pancréatiques. — J'ai analysé les microzymas pancréatiques de bœuf, après le traitement le plus complet à l'éther, à l'eau et encore à l'éther bouillant. La dessiccation était faite à 120°.

La masse qui a servi à l'analyse, incinérée, laisse 4,676 0/0 de cendres. Ces cendres sont remarquables par leur abondance en oxyde de fer ; elles sont rougeâtres, et la présence du fer y a été constatée avec soin ; je n'ai jamais trouvé d'exception à cet égard. Ce sont les seuls microzymas m'ayant offert des cendres de ce caractère.

[1] Parmi ces débris, il y a une matière insoluble dans l'eau, d'apparence cristalline, que je n'ai pas encore étudiée de plus près.

Cendres déduites, ces microzymas ont fourni, en centièmes :

Carbone.............	52, 38
Hydrogène...........	7, 92
Azote................	14, 01
Oxygène.............	25, 69
	100, 00

Cette composition se rapproche également de celle de quelques matières albuminoïdes, et, bien qu'elle diffère notablement de celle des microzymas hépatiques, il n'y a là rien de bien remarquable.

Des propriétés et des fonctions des microzymas pancréatiques. — Pendant la combustion, ils répandent, d'une manière particulière, l'odeur de corne brûlée. Ils sont insolubles dans l'acide chlorhydrique étendu et dans l'acide acétique, aussi bien que dans la potasse caustique au dixième. Ils sont inaltérables dans l'eau, et en quelque sorte imputrescibles ; j'en ai conservé humides pendant plus d'une année sans altération, dans un flacon où j'avais mis un peu d'éther.

Je dis qu'ils sont inaltérables dans l'eau, c'est-à-dire qu'ils y conservent leur forme, mais cela de la même manière que la levure se conserve dans l'eau. Cela ne veut pas dire qu'ils ne fournissent rien à ce dissolvant. En effet, l'eau que l'on fait séjourner sur une masse de microzymas qui a subi tous les traitements qui les fournissent purs, acquiert presque indéfiniment la propriété de fluidifier l'empois de fécule, de même que celle qui séjourne sur la levure de bière se charge indéfiniment de la zymase qui intervertit le sucre de canne. Cela ne s'explique qu'en admettant que les microzymas pancréatiques sécrètent une zymase; ce n'est pas en se dissolvant qu'ils communiquent à l'eau le pouvoir de fluidifier l'empois ; non, car ils ne disparaissent pas, ils conservent leur forme sphéroïdale. Ce sont là les conséquences de la nature organisée, cellulaire, du microzyma, et ces conséquences sont vérifiées par les expériences dont je vais rendre compte.

Action des microzymas pancréatiques sur la fécule. — J'ai expérimenté sur des microzymas de pancréas pris à des ani-

maux en digestion ou à jeun, de bœuf et de chien, gras ou maigre. Dans chaque expérience, pour 60 centimètres cubes d'empois au trentième de fécule, on mettait 0g,3 de microzymas en pâte (contenant au maximum 0g;036 de microzymas supposés secs). A la température de 40 degrés; la fluidification ne se fait guère attendre, de façon que c'est là une expérience de cours; pendant que le professeur explique certains détails, l'empois est liquéfié : il faut toujours moins d'une heure, si la quantité de microzymas est un peu plus grande; mais le glucose apparaît plus ou moins vite, comme on en peut juger par les trois expériences suivantes :

a. Microzymas de chien maigre. — La réduction du réactif cupro-potassique est obtenue au bout de deux heures.

b. Microzymas de chien gras. — Pas encore de glucose quatre heures après; la réduction du réactif cupro-potassique n'est obtenue qu'après soixante-douze heures.

c. Microzymas de bœuf. — Réduction une heure après.

En rapportant ces expériences fidèlement, je ne veux pas dire que les microzymas du pancréas d'un chien maigre sont plus actifs que ceux d'un chien gras, car j'ai obtenu dans d'autres circonstances, avec ces derniers, des actions tout aussi intenses, mais parce que, dans les expériences de physiologie, il faut toujours compter sur l'imprévu ! Le fait dominant, c'est que les microzymas pancréatiques, insolubles du fait de leur organisation, liquéfient l'empois où la fécule est encore insoluble, et le saccharifient; ce qui les distingue absolument des microzymas du foie.

Lorsque les microzymas pancréatiques séjournent longtemps dans l'empois, ils évoluent en toutes petites bactéries linéaires ou en chapelets de grains, même quand l'empois a été créosoté à une goutte par 100 centimètres cubes. A dose plus élevée de la créosote, la fluidification et la saccharification ont encore lieu, mais l'évolution bactérienne est ralentie ou même supprimée.

Action des microzymas pancréatiques sur le sucre de canne. — C'est un fait bien connu que la pancréazymase n'intervertit pas le sucre de canne, c'est-à-dire ne le transforme pas en glucose. A cause de cela, il était d'une grande impor-

tance de démontrer que les microzymas du pancréas sont dans le même cas ; cela importait aussi à cause de l'activité constatée des microzymas atmosphériques, lesquels leur sont morphologiquement identiques.

On a mis 0g,6 des microzymas qui ont été employés dans les expériences sur la fécule, dans 20 centimètres cubes d'une solution de sucre de canne au cinquième. A la température de 40 degrés, après trois, quatre, six jours, on n'a pu constater aucune réduction du réactif cupropotassique. Et les bactéries pancréatiques qui s'étaient développées dans l'empois, recueillies, lavées, mises dans la solution sucrée, sont pareillement restées sans action.

Lorsque ces expériences doivent se prolonger, il est nécessaire de *phéniquer*, pour ne pas compliquer le problème par l'intervention des microzymas atmosphériques, qui opèrent si facilement l'interversion. Disons à ce propos que les microzymas de la levûre de bière, tout semblables à ceux des cellules pancréatiques à la grandeur près, intervertissent très rapidement le sucre de canne dans un milieu créosoté, dans le temps que les microzymas atmosphériques sont sans action.

Action des microzymas pancréatiques sur les corps gras neutres. — Cette étude est encore incomplète ; le problème ne sera vraiment résolu, que s'il est démontré que la butyrine peut être saponifiée par ces microzymas, comme elle l'est par la pancréazymase dans l'expérience de M. Berthelot. Quoi qu'il en soit, j'ai agité vigoureusement un mélange d'un peu d'huile d'olives et d'une bouillie de ces microzymas ; le papier de tournesol sensible a fini par y rougir, après quelques heures d'exposition à l'étuve. Ce qui m'embarrasse, et m'empêche de conclure avec certitude que le corps gras est vraiment dédoublé en glycérine et acide gras, c'est que celui qui est enlevé par l'éther dans l'extraction des microzymas est sensiblement neutre ! Comment le pancréas qui sécrète le suc pancréatique peut-il contenir des corps gras neutres ? Ce fait remet en question la découverte de Cl. Bernard, et est de nature à réveiller la dispute que ce savant a eue avec MM. Bérard et Colin, d'Alfort.

Action des microzymas pancréatiques sur les matières

albuminoïdes. — C'est ici que la personnalité, si l'on peut ainsi parler à propos d'organismes aussi infimes, des microzymas pancréatiques se déploie avec éclat et se distingue absolument. J'avais pensé que rien ne pouvait mieux caractériser les microzymas, en tant qu'organisés, que l'étude de l'action des microzymas pancréatiques sur les matières albuminoïdes : si cette action, pensais-je, est assez nette pour ne pas laisser de doute dans l'esprit et dans l'interprétation des faits, il sera démontré que ce qui fait la spécialité fonctionnelle du pancréas et des cellules pancréatiques, c'est précisément les microzymas, lesquels pourront être réputés les agents qui fabriquent les matières actives du suc pancréatique.

Le lecteur ne sera donc pas surpris de l'étendue que je consacre à cette partie du présent mémoire. Jusqu'ici, tout ce que l'on a écrit sur les transformations que subissent les matières albuminoïdes dans la digestion, est nécessairement un peu vague; car, tantôt on a opéré sur les matières alimentaires, telles qu'elles sont livrées à la consommation, tantôt sur des matières albuminoïdes que l'on considérait comme incomplexes, alors qu'elles sont des mélanges. A ce propos, une explication devient nécessaire.

La tendance de la science était, de plus en plus, d'affirmer l'*unité substantielle* des matières albuminoïdes ; il suffit, pour s'en convaincre, de lire l'article que M. P. Schutzenberger a consacré à ce sujet, dans le *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, et même un livre récent de M. Ad. Wurtz sur la chimie biologique. C'est ainsi que l'on était amené à identifier le blanc d'œuf, considéré comme la matière albuminoïde type, et la caséine, et la vitelline, et la fibrine, et l'albumine cristallinienne, et la musculine, etc. Devant une commission de l'Académie des sciences, j'ai démontré que les savants étaient dans l'erreur et prouvé la *pluralité spécifique* de ces substances. Le mémoire étendu où mes expériences sont consignées vient d'être l'objet d'un rapport à l'Académie des sciences. Au nom de la Commission, M. Dumas a conclu qu'il y a plusieurs espèces distinctes de matières albuminoïdes... Je saisis avec empressement cette première occasion d'exprimer à l'illustre et si bienveillant rapporteur ma pro-

fonde et inaltérable reconnaissance pour les fatigues que ce rapport lui a imposées!

Ces préliminaires étaient pour expliquer comment il a fallu former de nouveaux noms pour désigner des substances nouvelles, et rendre raison de la nomenclature que je vais employer.

Le blanc d'œuf de poule ne contient pas seulement une albumine; il contient trois matières albuminoïdes distinctes, dont l'une est une zymase, matière non coagulable par la chaleur et capable de fluidifier l'empois d'amidon. L'une des albumines du blanc d'œuf est précipitable par l'extrait de Saturne, et M. Wurtz avait cru qu'elle représentait tout le blanc d'œuf; elle n'en représente en réalité guère que la moitié; je la nomme *primovalbumine;* la seconde n'est pas précipitable par l'extrait de Saturne, mais elle l'est par le sous-acétate de plomb fortement ammoniacal : je l'appelle *secondovalbumine*. Ces deux albumines sont coagulables par la chaleur.

La fibrine du sang veineux et artériel de bœuf se dissout dans l'acide chlorhydrique, étendu à 2 ou 3 millimètres d'acide fumant, sous l'influence d'une température de 30 à 40°. De la solution filtrée, l'ammoniaque précipite une substance qui ne représente pas la totalité de la fibrine employée, dont une partie reste dissoute, et se compose de plusieurs substances albuminoïdes, dont l'une n'est plus coagulable par la chaleur. La matière qui est précipitée par l'ammoniaque, je la nomme *fibrinine*.

J'ajoute que la caséine a été caractérisée avec soin comme une matière absolument spéciale, et différenciée avec soin de la partie insoluble du jaune de l'œuf, que Lehmann avait considéré comme de la *caséine sans alcali* (alkalifreies Caseïn).

J'ai donc opéré sur des matières albuminoïdes définies, seul moyen d'aboutir à des résultats précis et comparables. Et les expériences que je vais rapporter démontreront, à leur tour, la pluralité spécifique de ces matières, en même temps que l'erreur de ceux qui pensent, avec M. Corvisart, qu'il y a identité ou, au moins, analogie, entre les produits des digestions gastriques et ceux des digestions pancréatiques.

L'action des microzymas pancréatiques sur ces matières devait permettre de résoudre un autre problème, savoir : la leucine, la tyrosine, la xanthine et autres composés cristallisables, notés parmi ceux des digestions pancréatiniques de certaines substances albuminoïdes, sont-ils bien des résultats de la réaction, ou proviennent-ils du pancréas qui les contient?

Pour l'intelligence de ce qui va suivre, je dois dire que cette étude avait été précédée de celle du *suc gastrique physiologique* de chien (j'appelle ainsi celui qui est sécrété par l'animal à jeun, sous l'influence de l'administration d'un fragment d'os) et de son action sur les mêmes matières albuminoïdes. Or, il s'est trouvé qu'une matière albuminoïde, définie par son pouvoir rotatoire, donne un produit digéré d'un pouvoir rotatoire correspondant, variable avec la nature de la matière albuminoïde donnée. Mais le suc gastrique est lui-même doué du pouvoir rotatoire. Par un calcul facile, à l'aide d'une formule dont je donnerai la démonstration dans un prochain mémoire, il est aisé d'éliminer ce qui revient au suc gastrique dans le pouvoir rotatoire du produit digéré. C'est le résultat de ce calcul, que je désigne par « pouvoir rotatoire calculé de la digestion gastrique ».

Il convient d'ajouter que jamais, dans les digestions par suc gastrique physiologique de chien, il ne m'est arrivé de découvrir aucune trace appréciable de leucine, de tyrosine, etc. Si donc on en découvre dans les digestions pancréatiques des mêmes matières albuminoïdes, sans que l'agent transformateur en contienne, on sera bien forcé d'admettre qu'elles sont le résultat du dédoublement de ces matières. Et ce seront là des faits considérables, qui établiront des différences profondes, dont il sera impossible de ne pas tenir compte, entre les digestions gastriques et les pancréatiniques. Bref, si, comme M. Dumas l'a admis autrefois, l'action du suc gastrique provoque la modification de la substance albuminoïde avec fixation d'eau, ou une modification moléculaire comparable à celle que subissent la fécule ou la cellulose avant la formation du glucose (fécule soluble, ligneux soluble, dextrines), l'action des microzymas pancréatiques serait bien plus profonde, et comparable à la décomposition de l'amygdaline par la synap-

tase ou les microzymas amygdaliques, c'est-à-dire qu'au lieu d'une simple modification, il y aurait un véritable dédoublement.

J'ai dit que, dans mes recherches, j'ai employé des substances albuminoïdes d'un pouvoir rotatoire déterminé. Après l'action des microzymas pancréatiques, je déterminais le pouvoir rotatoire de la matière digérée, et je le comparais avec celui de la digestion gastrique calculé de la même substance.

Action sur la fibrine. — Je vais rapporter deux expériences faites avec des microzymas pancréatiques après le traitement par l'éther, et une autre faite avec les microzymas bruts, c'est-à-dire encore pourvus de leur atmosphère graisseuse.

a. Gros comme un œuf, de fibrine de bœuf très blanche, humide et bien exprimée, est mis avec 5 centimètres cubes de microzymas pancréatiques en pâte et un peu d'eau distillée. Le mélange étant mis à l'étuve (35°-40°), on agite de temps en temps ; la fibrine se désagrège, se divise de plus en plus, et se dissout sans se gonfler : en deux heures, la fluidification était accomplie. Il y a nécessairement quelque chose d'insoluble, représenté par les microzymas pancréatiques employés et par ceux de la fibrine; ceux-ci restent également pour résidu dans la digestion gastrique; c'est ce que les auteurs ont appelé dyspeptone. On laisse réagir encore pendant deux heures. La solution ayant été filtrée, j'ai pris le pouvoir rotatoire de la matière digérée; trouvé :

$$[\alpha]j = -39°,6$$

b. Fibrine très blanche, humide et exprimée, 140 grammes; microzymas pancréatiques de bœuf, en pâte, 10 grammes, contenant 1g,06 de matière sèche ; un peu d'eau. Six heures après, la fibrine était dissoute. Laissé réagir encore pendant seize heures à 36° C., environ. Pouvoir rotatoire de la matière digérée dans la liqueur filtrée :

$$[\alpha]j = -39°,6$$

La durée plus longue de la réaction n'a donc pas opéré une transformation plus profonde.

c. Fibrine humide, 100 grammes; microzymas pancréatiques bruts, non épuisés de corps gras par l'éther, mais bien lavés à l'eau et égouttés, 15 grammes; eau, 20 centimètres cubes. La liquéfaction de la fibrine était complète cinq heures après. La matière dissoute avait pour pouvoir rotatoire :

$$[\alpha]j = -49°,4$$

Une autre opération a donné :

$$[\alpha]j = -43°,4$$

L'expérience *c* exprime une transformation non achevée; on conçoit que la masse de corps gras qui forme atmosphère autour de chaque microzyma empêche l'action d'être aussi vive; mais si on laisse agir plus longtemps, le pouvoir rotatoire tend de plus en plus vers le terme limite.

Comparons maintenant les pouvoirs rotatoires de la fibrine, de la fibrine après sa digestion gastrique et après sa digestion micropancréatique :

Pouvoir rotatoire de la fibrine en solution chlorhydrique :

$$[\alpha]j = -72°$$

Pouvoir rotatoire de la fibrine après digestion gastrique (calculé) :

$$[\alpha]j = -66° \text{ à } -73°$$

Pouvoir rotatoire de la fibrine après digestion micropancréatique :

$$[\alpha]j = -39°,5$$

J'ai dit que, dans les digestions gastriques, il n'existe jamais de composés cristallisables; ces composés existent dans les digestions par microzymas pancréatiques (ce que, pour abréger, j'ai appelé digestion micropancréatique) en quantité notable. — Mon but n'est pas de donner ici les analyses que j'ai faites des produits de ces digestions; cela fera l'objet d'un autre travail; mais il est nécessaire de dire que les pouvoirs rotatoires des produits des digestions sont ceux de

mélanges plus ou moins complexes et loin d'être identiques. Même quand on a séparé les matières cristallisables qui se forment dans les digestions micropancréatiques, et que, par conséquent, le résultat se rapproche le plus possible des propriétés de ce que l'on nomme *peptones* gastriques, les pouvoirs rotatoires sont moindres que ceux du mélange de la digestion par suc gastrique physiologique. Et ces remarques s'appliquent aux expériences suivantes :

Action sur la fibrinine. — Cette expérience a été faite en vue de prouver que les composés cristallisables des digestions micropancréatiques sont le résultat du dédoublement de la matière albuminoïde.

Dans une opération, on a employé 61 grammes de fibrinine récemment précipitée, contenant 11g,63 de matière sèche, et 7 grammes de microzymas pancréatiques purs, absolument lavés, représentant 0g,7 de microzymas secs; assez d'eau pour faire une bouillie claire. Six heures après, à 40° C. la digestion paraissait achevée. Laissé encore quatre heures à l'étuve, filtré, et déterminé le pouvoir rotatoire de la matière dissoute; trouvé :

$$[\alpha]j = -36°,7$$

La solution contenait 11g,78 de matériaux fixes; mais le filtre, outre les microzymas, avait retenu un peu de produit insoluble, incomplètement transformé.

Dans une autre expérience, la quantité de fibrinine supposée sèche étant de 15 grammes, le poids des microzymas supposés secs étant de 0g,08, on a isolé 2g,5 de produits cristallisables (leucine, tyrosine, acide aspartique, xanthine, etc.), c'est-à-dire le sixième de la fibrinine et trois fois le poids des microzymas. La conclusion est forcée : les produits cristallisables sont d'origine albuminoïde, ils ne peuvent pas être dits provenir du pancréas !

La comparaison du pouvoir rotatoire avec celui ds la fibrinine et de la digestion gastrique de celle-ci a donné :

Pouvoir rotatoire de la fibrinine en solution acétique :

$$[\alpha]j = -66°,5$$

Pouvoir rotatoire de la fibrinine, digestion gastrique (calculé) :

$$[\alpha]j = -69°,3$$

Pouvoir rotatoire de la fibrinine, digestion micropancréatique :

$$[\alpha]j = -36°,7$$

Action sur la musculine. — 184 grammes de musculine pure, récemment précipitée, contenant 12g,5 de matière sèche, 6 grammes de microzymas pancréatiques en pâte et 20 centimètres cubes d'eau. La solution était faite au bout de cinq à six heures ; laissé à l'étuve encore pendant cinq heures, etc.

Pouvoir rotatoire de la musculine en solution acétique :

$$[\alpha]j = -63°,6 \text{ à } -69°$$

Pouvoir rotatoire de la musculine, digestion gastrique (calculé :

$$[\alpha]j = -73°,09$$

Pouvoir rotatoire de la musculine, digestion micropancréatique :

$$[\alpha]j = -37°,2$$

Action sur la caséine. — J'ai voulu connaître l'influence que pourrait exercer l'abondance des microzymas. Les deux expériences suivantes prouvent qu'elle est réelle.

a. Caséine sèche, 7 grammes ; microzymas pancréatiques en pâte, 5 grammes ; 50 centimètres cubes d'eau distillée. La digestion était achevée en moins de vingt-quatre heures. Le pouvoir rotatoire de la matière entrée en solution :

$$[\alpha]j = -68°,1$$

b. Caséine sèche; 10g,435; microzymas pancréatiques en pâte, 3g,1 de la même masse que pour *a*; eau, 60 centimètres cubes. L'opération paraissait achevée dix heures après. Laissé jusqu'au lendemain, à la température ordinaire. Pouvoir rotatoire de la matière dissoute :

$$[\alpha]j = -83°,3$$

La quantité de matière dissoute pour *a* était de 6 grammes, de 7g,68 pour *b*. Il est à noter que, dans la digestion micro-pancréatique comme dans la gastrique, la caséine produit toujours un composé insoluble et inattaquable, qui est encore albuminoïde. Dans les deux opérations, il y a des composés cristallisables :

Pouvoir rotatoire de la caséine en solution ammoniacale :

$$[\alpha]_j = -120°$$

Pouvoir rotatoire de la caséine, digestion gastrique (calculé) :

$$[\alpha]_j = -101° \text{ à } -112°$$

Pouvoir rotatoire de la caséine, digestion micropancréatique :

$$[\alpha]_j = -68° \text{ à } -83°$$

Action sur l'osséine. — L'osséine était d'os de mouton, préparée par le procédé de M. Fremy, encore humide et tout à fait privée d'acide. Elle était divisée en menus fragments, et 10 grammes furent mis avec 4 grammes de microzymas pancréatiques en pâte et 30 centimètres cubes d'eau. Vingt-quatre heures après, à 35°-40°, l'osséine, sans se désagréger, était aux trois quarts dissoute. Pouvoir rotatoire du produit digéré :

$$[\alpha]_j = -147°,7$$

Il y avait 2g,7 de matière en solution. Il se forme peu de composés cristallisables.

Pouvoir rotatoire de l'osséine soluble :

$$[\alpha]_j = -386°$$

Pouvoir rotatoire de l'osséine, digestion gastrique (calculé) :

$$[\alpha]_j = -250°,6 \text{ à } -266°,5$$

Pouvoir rotatoire de l'osséine micropancréatique :

$$[\alpha]_j = -147°,7$$

Ces pouvoirs rotatoires ont été déterminés à la température

de 15° C. ; cette remarque est nécessaire ; en effet, le pouvoir rotatoire de l'osséine est variable avec la température, et il est digne d'attention qu'il en soit de même des produits de ses digestions.

Remarque. — Dans les exemples précédents, les microzymas insolubles ont dissous des matières albuminoïdes insolubles. Il me reste à montrer leur action sur des matières albuminoïdes solubles.

Action sur la primovalbumine. — 15 grammes de primovalbumine, 5 grammes de microzymas pancréatiques en pâte et 100 grammes d'eau, sont abandonnés à 36°-40° pendant vingt-quatre heures. Le pouvoir rotatoire de la matière digérée a été déterminé.

Pouvoir rotatoire de la primovalbumine employée :

$$[\rho]j = -33^\circ{,}7$$

Pouvoir rotatoire de la digestion gastrique de primovalbumine (calculé) :

$$[\partial]j = -42^\circ{,}3 \text{ à } -47^\circ{,}3$$

Pouvoir rotatoire de la digestion micropancréatique de primovalbumine :

$$[\partial]j = -30^\circ{,}5$$

J'ai constaté que l'abondance plus grande des microzymas n'a pas pour effet d'abaisser le pouvoir rotatoire du produit digéré.

Action sur la secondovalbumine. — 21 grammes de secondovalbumine coagulée, 12 grammes de microzymas pancréatiques en pâte et 100 centimètres cubes d'eau. Après quarante-huit heures d'action à l'étuve, tout n'est pas dissous. Malgré cette longue action, le mélange n'a pas d'odeur. Le pouvoir rotatoire de la partie dissoute, dans une liqueur filtrée très limpide, a donné :

$$[\alpha]j = -44^\circ{,}4$$

Il y avait un peu plus de 12 grammes de matière en solution.

Pouvoir rotatoire de la secondovalbumine :

$$[\alpha]_j = -52°,7$$

Pouvoir rotatoire de la digestion gastrique de la secondovalbumine :

$$[\alpha]_j = -49°,8 \text{ à } -68°,7$$

Produit rotatoire de la digestion micropancréatique de la secondovalbumine :

$$[\rho]_j = -44°,4$$

La solution concentrée fournit des cristaux où domine la leucine.

Il est donc démontré que les microzymas pancréatiques digèrent les substances albuminoïdes naturelles qui sont insolubles, aussi bien que les solubles, avant ou après la coagulation. Et il est démontré, en outre, que les microzymas pancréatiques opèrent une réaction et une transformation bien plus profondes que celles du suc gastrique, puisqu'il s'y produit des composés cristallisables qui ne sont plus d'ordre albuminoïde.

Il est encore nécessaire que j'insiste sur le fait très remarquable, que les transformations effectuées par les microzymas pancréatiques s'accomplissent sans qu'il se manifeste le moindre indice de putréfaction. Même après vingt-quatre heures de séjour à l'étuve, à 35°-40°, il est impossible, avec la caséine, l'albumine, la fibrinine, l'osséine et même quelquefois avec la fibrine, de percevoir la moindre odeur désagréable. Mais c'est là la première phase de la réaction de ces microzymas ; une seconde lui succède plus ou moins rapidement, surtout avec la fibrine et avec la musculine, pendant laquelle se dégagent des gaz et des produits fétides : de l'hydrogène sulfuré, du sulfhydrate d'ammoniaque, et d'autres produits déjà étudiés par M. Nencki. Durant la première phase, les microzymas n'épuisent pas leur activité ; ils peuvent servir une seconde fois, soit sur la même albuminoïde, soit sur une autre, et ils sortent de la nouvelle épreuve sans avoir sensiblement changé de forme. Mais, lorsque la seconde phase se manifeste, les microzymas commencent à évoluer pour produire des bacté-

ries ; en même temps que cette évolution s'accomplit, survient un changement de fonction remarquable, sur lequel j'aurai à revenir.

Théorie de l'action des microzymas pancréatiques. — C'est un fait, ces microzymas digèrent la matière amylacée et les substances albuminoïdes, c'est-à-dire transforment et opèrent la dissolution de corps insolubles, tels que l'amidon, la musculine, la caséine, l'albumine coagulée, l'osséine, la gélatine, etc.; modifient et transforment profondément des corps solubles, semblables à la primovalbumine; je me borne à le constater, sans insister sur la nature des produits de la digestion des albuminoïdes; ce sujet fera l'objet d'une publication spéciale, dans laquelle j'examinerai attentivement la proposition émise par M. L. Corvisart, que les produits des digestions gastriques sont des *produits définitifs*, sur lesquels le pancréas n'a plus d'action, et je prouverai que les microzymas pancréatiques leur font subir de nouvelles transformations, plus ou moins comparables à celles que les matières albuminoïdes normales subissent sous leur influence. Quoi qu'il en soit, les microzymas du pancréas, corps insolubles en tant qu'organisés, possèdent les mêmes propriétés transformatrices que le suc pancréatique lui-même, les infusions aqueuses du pancréas et la pancréazymase, qu'on en peut isoler. Et c'est assurément un fait très digne d'attention, *qu'un corps insoluble puisse transformer et dissoudre des matières insolubles sans se dissoudre lui-même*; cela est contraire à toutes les règles les mieux établies de la chimie. En effet, qu'un agent chimique soluble, acide, alcali ou zymase, attaque, transforme et dissolve des substances insolubles, il n'y a là rien qui ne se conçoive aisément; mais je ne connais pas d'exemple d'un tel agent qui, de sa nature insoluble, dissolve et transforme un corps également insoluble!

Dans un précédent mémoire, j'ai expliqué par quel mécanisme les microzymas atmosphériques et ceux de la craie fluidifient l'empois de fécule ; il est le même que celui de l'interversion du sucre de canne, par les moisissures qui se développent dans l'eau sucrée, ou par la levure de bière, lesquelles sécrètent la zymase transformatrice. Il en est de même des

microzymas pancréatiques : au contact de l'empois ou de la matière albuminoïde, ils sécrètent une zymase, et celle-ci, en sa qualité d'agent chimique soluble, va opérer les transformations que nous avons observées. Mais cette explication pouvant n'être pas admise par tout le monde, il faut insister.

Et d'abord, il faut remarquer que le suc pancréatique et l'infusion aqueuse du pancréas, après une filtration soignée, possèdent le même genre d'activité que les microzymas du même pancréas, comme on sait. Malheureusement, à l'égard de l'action du suc et de l'infusion sur les matières albuminoïdes, nos connaissances, d'après ce que nous en ont appris les auteurs, sont incomplètes, et on ne peut pas affirmer l'identité, car il n'est pas certain que l'on ait employé des matériaux exempts de produits cristallisables; c'est pourquoi M. J. Béchamp a préparé de la pancréazymase pure, bien débarrassée de ces composés cristallisables; et il a trouvé que celle-ci possède bien les deux propriétés essentielles des microzymas pancréatiques dont je m'occupe, produisant comme eux, dans les mêmes circonstances, de la leucine, de la tyrosine. etc., avec les matières albuminoïdes[1].

Ensuite, j'ai tenté une expérience qui ne peut laisser aucun doute sur la théorie qui découle des faits.

La levure de bière contient la zythozymase préformée dans son tissu; et l'on a vu que, par un acte de dénutrition, elle la sécrète peu à peu, lorsqu'on l'abandonne dans l'eau; l'infusion, très exactement filtrée, intervertit le sucre de canne comme la levure elle-même, et on en peut isoler la zythozymase en nature. En serait-il de même des microzymas pancréatiques?

J'ai préparé environ 200 grammes de microzymas de pancréas de bœuf; après les traitements et les lavages que j'ai décrits, on délaye toute la masse dans l'eau distillée, et la bouillie est abandonnée à elle-même avec un peu d'éther. Après quelques semaines de macération, j'ai soigneusement filtré. La solution obtenue, bien limpide, sans trace de microzymas, un peu brune, fluidifie et saccharifie rapidement l'empois; elle

[1] *Comptes rendus*, t. XCIV, p. 883.

transforme et dissout la caséine et la fibrine. J'ai même pu en précipiter la pancréazymase par l'alcool et en prendre le pouvoir rotatoire.

Donc, les microzymas pancréatiques sécrètent leur zymase, comme la levure de bière la sienne ; je dis qu'elle la sécrète, car les microzymas ne se dissolvent pas plus que la levure : on les retrouve avec leur forme inaltérée, de même qu'on retrouve intactes, à peine changées, les cellules de la levure de bière.

Ces faits conduisent à des conséquences physiologiques de premier ordre. Nous nous en servirons, dans un prochain travail, pour rechercher l'origine des microzymas pancréatiques et découvrir la théorie de la *pancréatinogénie*. Les microzymas pancréatiques sont de fonction spéciale, sans analogue. Leurs propriétés confirment et étendent la proposition suivante, que j'ai été amené à formuler dans mon précédent mémoire :

Les microzymas d'origines diverses, morphologiquement identiques, peuvent être doués de propriétés chimiques et physiologiques et de fonctions différentes[1].

[1] *Archives de physiologie*, loc. cit., p. 51.

VII

DES MODIFICATIONS DES CELLULES DE LA MATRICE ET DU LIT DE L'ONGLE DANS QUELQUES CAS PATHOLOGIQUES,

par M. **Suchard**, interne des hôpitaux, répétiteur à l'École pratique des Hautes-Études.

(Planche 12.)

(Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.)

Dans ses leçons sur la structure de l'épiderme et de l'ongle, M. Ranvier a démontré que le processus de la kératinisation unguéale est intimement lié à la présence, dans les cellules de la matrice et du lit de l'ongle, d'une substance spéciale, qu'il a nommée substance onychogène [1].

La substance onychogène apparaît colorée en brun, sur des coupes traitées par le picro-carminate d'ammoniaque en solution faible et faites après durcissement des tissus dans l'alcool. Ce caractère la distingue de l'éléidine, substance kératogène de l'épiderme, qui se colore en rouge vif sous l'influence des mêmes réactifs.

Le processus de la kératinisation unguéale est un phénomène du même ordre que celui de la kératinisation épidermique. En effet, dans l'un et dans l'autre les cellules du corps muqueux subissent, dans leur évolution, des modifications spéciales pour former un revêtement résistant : l'ongle et l'épiderme corné ; en se transformant ainsi, elles élaborent,

[1] Ranvier, *Traité technique d'histologie*, page 886.

par une sorte d'autodigestion cellulaire, des substances particulières, qui, tout en se ressemblant par le rôle qu'elles jouent, présentent cependant des réactions histochimiques différentes.

Il y a donc entre ces deux phénomènes une certaine analogie, qui est confirmée, du reste, par l'observation de quelques faits d'anatomie comparée.

Le sabot du cheval est un ongle proprement dit ; les cellules du corps muqueux de la muraille, aussi bien que celles de la sole et de la fourchette, renferment de la substance onychogène. Le sabot du bœuf, au contraire, est en partie formé par de l'épiderme corné, ainsi que le prouve la présence d'une grande quantité d'éléidine, répandue en gouttes dans l'intérieur et autour des cellules qui correspondent à la sole de ce sabot. L'ongle peut donc, dans ce cas, être remplacé par de l'épiderme corné ; deux processus différents peuvent ainsi se suppléer pour la formation d'un même organe.

Ces faits d'anatomie normale étant connus, il nous a semblé qu'il était intéressant d'étudier, dans les cas pathologiques les plus importants, les modifications de la kératinisation épidermique et unguéale, et aussi de chercher si les altérations de ces deux processus présentaient ou non des caractères communs.

Dans les lésions formatrices de l'épiderme qui n'en altèrent pas la structure essentielle, l'éléidine se montre en beaucoup plus grande abondance qu'à l'état normal, dans un stratum granulosum épaissi [1]. Nous avons étudié ces altérations hypertrophiques dans un précédent mémoire [2], et nous croyons avoir montré que la quantité d'éléidine variait en raison directe de l'intensité du processus épidermique ; nous avons constaté, en outre, que les affections vésiculeuses et squameuses de l'épiderme étaient marquées par la disparition de l'éléidine et du stratum granulosum, et constituaient ainsi des lésions dégénératives.

[1] Ranvier. *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 30 juin 1879.

[2] Suchard. *Des modifications et de la disparition du stratum granulosum de l'épiderme dans quelques maladies de la peau. Arch. Phys.*, 15 août 1882.

Nous nous proposons, dans ce travail, de chercher quelles sont les modifications pathologiques des cellules de la matrice et du lit de l'ongle, lorsqu'elles se trouvent atteintes par une inflammation. Nous décrirons successivement les différents faits que nous avons pu observer, et qui sont représentés par des dessins exécutés sur nos préparations. Mais auparavant nous croyons nécessaire d'indiquer en quelques mots la structure de l'ongle normal, afin de mieux faire comprendre les lésions sur lesquelles nous voulons insister[1].

Les figures 1 et 2 de la planche 12 représentent une coupe longitudinale et verticale d'un ongle normal bien constitué : celui de l'annulaire d'un homme adulte.

Le dessin, exécuté à un faible grossissement[2], trop long pour tenir en entier sur la planche, a été divisé en deux moitiés, représentant : la fig. 1, l'ongle au niveau de sa matrice et de son lit ; la fig. 2, l'ongle au niveau de son lit et de son bord libre. Le derme est coloré en rose, le corps muqueux en rouge carmin peu intense, l'ongle en jaune, l'épiderme corné en rose teinté de jaune. Ces colorations représentent aussi exactement que possible celles de la préparation obtenue, comme nous l'avons indiqué, à l'aide du picro-carminate d'ammoniaque en solution faible.

On voit, à l'examen de la figure 1, que l'ongle, en se terminant au niveau de sa racine, est taillé en biseau aux dépens de sa face profonde, et que, dans le reste de son étendue, les lignes qui sur la coupe en limitent les faces, sont sensiblement parallèles.

Les cellules qui séparent du derme la face adhérente de l'ongle, forment, sous toute la surface oblique taillée en biseau, la *matrice* de l'ongle ; de la matrice au bord libre de l'ongle, elles en constituent le *lit*.

A ce niveau, c'est-à-dire au-dessous de la matrice et du

[1] La technique que nous avons employée est celle indiquée par M. Ranvier dans son traité technique : durcissement des tissus dans l'alcool, coloration des coupes par le picro-carminate d'ammoniaque faible, conservation des coupes dans la glycérine.

[2] 15 diamètres ; le grossissement est le même pour toutes les figures de la planche.

lit de l'ongle, le derme ne présente pas de papilles ; il est sillonné de crêtes longitudinales, que l'on ne voit pas, sur une coupe verticale passant par l'axe du doigt.

Les cellules de la matrice renferment une grande quantité de substance onychogène colorée en brun; les cellules du lit en contiennent beaucoup moins. Ces différences sont faciles à constater sur la figure 1, où l'on voit la matrice limitée en haut par une véritable couche de substance brune, le lit de l'ongle par une simple ligne de la même couleur.

Les cellules de la matrice de l'ongle se continuent avec celles du corps muqueux du repli sus-unguéal ; ces dernières sont soumises à l'évolution épidermique, comme l'indiquent leur stratum granulosum riche en granulations d'éléidine et une couche d'épiderme corné recouvrant l'ongle à ce niveau dans une étendue variable.

La face adhérente de ce repli est dépourvue de papilles; il n'en est pas de même de sa face libre, qui en présente un grand nombre, faisant suite à celles de la face dorsale du doigt.

Les cellules du lit de l'ongle se continuent avec celles du corps muqueux de la pulpe du doigt, comme le montre la figure 2. Au-dessous du bord libre de l'ongle, les papilles du doigt reparaissent ; à ce niveau, l'évolution épidermique est, de même que précédemment, annoncée par un stratum granulosum renfermant de l'éléidine et par une couche d'épiderme corné bien manifeste, et bien distincte de l'ongle.

On voit donc que les cellules du corps muqueux se modifient au-dessous de l'ongle, pour suivre le processus de la kératinisation unguéale, et que cette modification est annoncée par la présence d'une quantité plus ou moins considérable de substance onychogène. Le processus est très actif dans les cellules de la matrice, qui en renferment beaucoup ; il diminue d'intensité dans celles du lit; mais pas assez cependant pour faire admettre la proposition de Reichert et Ammon, défendue par H. Hebra et P. Unna[1] : l'ongle proprement dit ne reçoit aucun supplément du lit de l'ongle.

[1] P.-G. Unna. Anatomisch-physiolog. Vorstudien zu einer künftigen Onychopathologie, *in* Vierteljahresschrift für Dermatol. und Syphilis, 1881, p. 1.

La substance onychogène, lorsqu'elle est en grande quantité, modifie la réfringence des cellules qui la renferment, et empêche ainsi la coloration rouge des vaisseaux du derme d'être perçue par l'œil. Ce phénomène explique, ainsi que l'a montré M. Ranvier, la teinte blanche de la lunule qui correspond à la partie de la matrice de l'ongle non recouverte par le repli sus-unguéal. Si dans certains ongles on ne remarque pas de lunule, cela tient précisément, ainsi que nous l'avons souvent constaté sur des coupes, à ce que le repli sus-unguéal recouvre dans ce cas la totalité de la matrice.

Enfin, avant d'aller plus loin, nous devons indiquer un dernier détail important, c'est que, dans les cellules de l'ongle vrai, résultat de la kératinisation unguéale, on peut toujours retrouver le noyau, ce qui est impossible, comme on le sait, dans l'épiderme corné.

L'exposé de tous les faits qui précèdent était nécessaire pour bien faire comprendre les lésions que nous allons maintenant décrire.

On sait que, quand un doigt ou un orteil est atteint par une maladie inflammatoire chronique, l'ongle qui en recouvre l'extrémité est en général modifié. C'est ainsi qu'on remarque l'épaississement de cet organe sur les orteils atteints d'un mal plantaire perforant ou d'une tumeur blanche. Nous avons à dessein choisi des faits de ce genre, parce que l'inflammation, affectant dans ces cas un caractère chronique, retentit dans le corps muqueux en irritant les cellules qui le composent, au lieu que, dans les onyxis aigus, comme le panaris par exemple, l'inflammation, agissant surtout sur les vaisseaux du derme, aboutit rapidement à la suppuration, qui entraîne alors le décollement du lit et de la matrice de l'ongle, sans qu'il soit possible d'analyser les modifications cellulaires causées par un processus aussi rapide.

La figure 3 représente une coupe longitudinale et verticale de l'ongle d'un gros orteil atteint de mal plantaire perforant.

L'inflammation, propagée aux cellules de la matrice et du lit de l'ongle, est indiquée à première vue par la présence de papilles de nouvelle formation qui envahissent aussi la face

adhérente du repli sus-unguéal; sous toutes ces parties du corps muqueux, le derme n'en possède pas à l'état normal. La face libre du repli sus-unguéal est elle-même le siège d'une hypertrophie papillaire très marquée. De plus, on voit que l'ongle est complètement modifié dans sa forme; il est épaissi, sa surface est irrégulière; mais ce qui frappe surtout, c'est que les couches supérieures des cellules de l'extrémité postérieure de la matrice, au lieu de renfermer de la substance onychogène brune, forment au contraire une couche dont la vive coloration rouge est très apparente et ne se distingue pas de celle du stratum granulosum du repli sus-unguéal. Ces cellules renferment de l'éléidine en quantité notable, répandue en gouttelettes dans leur intérieur et en dehors d'elles, ainsi que le montre l'examen de la coupe à un plus fort grossissement. Elles sont, par conséquent, soumises à l'évolution épidermique. L'ongle qui les recouvre n'est plus un ongle proprement dit, c'est un ongle épidermique; il est facile de le constater, en dissociant les cellules qui le constituent et en s'assurant qu'il est impossible d'y retrouver un noyau. Une portion cependant de l'ongle ancien persiste à l'extrémité antérieure de la matrice, et est indiquée par une couche de substance onychogène interrompant l'éléidine qui reparaît au niveau du lit de l'ongle.

Voilà donc un premier fait, dans lequel, sous l'influence d'une inflammation propagée du voisinage, le processus de la kératinisation unguéale est remplacé par celui de la kératinisation épidermique, et dans lequel on assiste à la coïncidence des deux phénomènes, ainsi que le montre la juxtaposition des deux substances kératogènes.

La lésion est plus avancée dans l'ongle qui est représenté figure 4. C'est l'ongle du gros orteil d'un pied atteint de tumeur blanche. La coupe longitudinale et verticale passe par l'axe de l'orteil. L'inflammation des cellules épithéliales est marquée, comme dans le cas précédent, par la présence de papilles très longues, dont la plupart sont de formation nouvelle; mais, ce qu'il nous importe de faire remarquer, c'est qu'il existe partout, sous le revêtement corné, une couche de cellules renfermant de l'éléidine en très grande abondance.

Ces cellules se continuent, d'une part, avec celles du stratum granulosum du repli sus-unguéal, d'autre part, avec celles du stratum granulosum de la pulpe de l'orteil, et elles leur sont absolument semblables. Un point seul de la coupe, très peu étendu, présente des cellules renfermant de la substance onychogène, et à ce niveau le revêtement corné est un peu plus épais que dans le reste de son étendue; c'est de l'ongle ancien, englobé dans l'ongle épidermique de nouvelle formation. Ce fait est en tout comparable au précédent; le processus de la kératinisation épidermique remplace celui de la kératinisation unguéale, et il est annoncé par l'apparition d'éléidine dans des cellules qui n'en renferment pas à l'état normal, et aussi, comme on peut le constater après dissociation, par la disparition des noyaux dans les cellules kératinisées.

La figure 5 représente une coupe verticale et longitudinale de l'ongle d'un index atteint d'onyxis syphilitique de date ancienne. Nous avons fait dessiner la coupe au niveau de la matrice de l'ongle, parce que, la substance onychogène y étant plus abondante à l'état normal, les phénomènes y sont nécessairement plus marqués.

L'ongle dont nous parlons est complètement déformé, il est diminué de longueur, épaissi, formé d'écailles faciles à détacher. Le derme sous-unguéal, dont nous n'avons pas fait dessiner les détails, est le siège d'une inflammation des plus accusées, caractérisée par l'épaississement et la dilatation des vaisseaux, et la présence dans le tissu conjonctif d'un grand nombre de cellules embryonnaires. Les cellules de la matrice et du lit de l'ongle subissent toutes l'évolution épidermique, ainsi que le montre leur coloration rouge intense, indiquant que l'éléidine y tient la place de la substance onychogène; et, ce qui prouve que cette évolution est achevée, c'est que, de même que précédemment, les cellules kératinisées ne possèdent pas de noyau. Le revêtement corné qui représente l'ongle est donc ici encore de l'épiderme corné, au lieu d'être de l'ongle proprement dit.

Nous venons de décrire trois cas d'inflammation généralisée des cellules de la matrice et du lit de l'ongle, dans lesquels les

faits sont les mêmes à des degrés différents. Voyons, avant de conclure, ce qui se passe dans certaines maladies qui se localisent en un des points seulement de la matrice et du lit de l'ongle.

La figure 6 représente la coupe longitudinale et verticale d'un ongle, au niveau de la matrice duquel se sont développées des pustules de variole. La coupe en montre deux placées l'une à côté de l'autre; l'éruption était, dans ce cas, très rapide et très confluente, comme l'indique la présence d'autres pustules ayant décollé le repli sus-unguéal[1].

L'examen du dessin montre que les pustules développées dans la matrice de l'ongle sont séparées de ce dernier par une ligne fortement colorée en rouge. Cette coloration indique l'existence, à ce niveau, d'une couche de cellules renfermant de l'éléidine en quantité notable, comme il est facile de s'en assurer à l'aide d'un grossissement plus fort. Ici encore, des cellules qui à l'état normal sont soumises au processus de la kératinisation unguéale, subissent, sous l'influence de l'inflammation, l'évolution épidermique.

A une période plus avancée de la maladie, ainsi que nous avons bien souvent eu l'occasion de le constater, les cellules sont totalement modifiées, elles se conduisent comme les cellules de l'épiderme dans les mêmes circonstances, et cela n'a rien de surprenant, parce qu'elles leur sont devenues absolument semblables. La marche rapide de l'inflammation et surtout sa nature nous expliquent pourquoi l'évolution épidermique s'arrête à son premier stade et aboutit à une dégénération au lieu de se terminer par la kératinisation complète des cellules.

Des faits analogues s'observent dans une affection caractérisée par une dégénérescence squameuse : le psoriasis.

[1] La confluence des pustules, et surtout la rapidité de leur développement, expliquent pourquoi les pustules du repli sont ici recouvertes d'une couche de cellules colorées en rouge, et renfermant par conséquent de l'éléidine. On sait que l'éléidine ne se rencontre que dans la zone inflammatoire du bourrelet et qu'elle disparaît dans les cellules devenues vésiculeuses; mais si, comme cela existe dans le cas actuel, les bourrelets des pustules se confondent, et si les cellules des couches supérieures ont échappé à la dégénérescence vésiculeuse, il est aisé de comprendre qu'on y puisse trouver de l'éléidine.

La figure 7 représente une papule de psoriasis du lit de l'ongle à son début. La coupe verticale et longitudinale passe par l'axe du doigt. Comme dans le psoriasis de la peau, l'inflammation du derme est ici marquée par une hypertrophie papillaire, avec cette différence que, dans l'épiderme, ce sont les papilles anciennes qui s'allongent, au lieu qu'ici, des papilles de formation nouvelle se sont développées aux dépens des crêtes du lit de l'ongle.

La coloration rouge des cellules chargées d'éléidine des couches supérieures du corps muqueux, ainsi que la présence d'une certaine quantité d'épiderme corné décollant l'ongle, indiquent suffisamment que les cellules du lit de l'ongle subissent dans cette maladie la même modification que dans les autres; elles reviennent à un type anatomique plus simple, en suivant le processus de l'évolution épidermique. Lorsque la lésion sera plus avancée, la kératinisation épidermique elle-même se supprimera, et l'ongle ne sera plus représenté que par une surface couverte de squames épidermiques, qui seront l'indice de la dégénérescence squameuse des cellules.

Dans bien des cas, lorsque la cause de la lésion, quelle qu'elle soit d'ailleurs, a disparu, ou que la maladie évoluant naturellement aboutit à la guérison, l'ongle épidermique fait place à un ongle véritable, repoussant avec tous ses caractères. A ce moment, les cellules de sa matrice et de son lit renferment une plus grande quantité de substance onychogène qu'à l'état normal; nous avons pu constater le fait sur un ongle repoussant après un panaris sous-unguéal.

Dans d'autres cas, l'ongle épidermique, moins résistant que l'ongle proprement dit, persiste un temps plus ou moins long. Enfin, dans les lésions qui sont limitées en un point de la matrice ou du lit de l'ongle, comme la pustule de variole ou comme certaines papules de psoriasis, l'arrêt dans la kératinisation unguéale est marqué par une perte de substance du revêtement corné. Cette perte de substance indique, comme il est facile de le comprendre, l'étendue de la lésion, mais non pas sa nature ou sa cause; elle est comblée quelquefois plus ou moins complètement par de l'épiderme corné, mais la plupart du temps la kératinisation épidermique ou

même unguéale n'est pas assez active pour opérer cette réparation.

En résumé, nous voyons, dans ces maladies bien différentes, la kératinisation épidermique remplacer, sous l'influence de l'inflammation, la kératinisation unguéale. Cette modification est caractérisée par l'apparition de l'éléidine dans des cellules qui renfermaient à l'état normal de la substance onychogène; et nous pouvons ajouter que, dans tous les cas que nous avons examinés, partout où il se produisait un revêtement corné de nouvelle formation, cette apparition de la substance kératogène de l'épiderme coïncidait avec la disparition des noyaux dans les cellules ainsi kératinisées. Nous pouvons donc dire que cette évolution épidermique, quoique pathologique,est complète dans les inflammations qui n'aboutissent pas à une dégénération.

C'est là un fait de déviation d'une fonction cellulaire, dont nous connaissons d'autres exemples.

Ainsi que l'a démontré M. Renaut[1], professeur à la Faculté de médecine de Lyon, les cellules des glandes sébacées se chargent d'éléidine dans l'acné varioliforme. Nous avons eu plusieurs fois l'occasion de vérifier l'exactitude de cette observation, et nous avons en outre constaté que, dans le sycosis simple, les cellules de certains follicules pileux dégénèrent au point de former des globes épidermiques, lorsque l'inflammation des follicules n'est pas assez intense pour aboutir rapidement à la suppuration. Il semble que les cellules des annexes de l'épiderme tendent, sous l'influence d'une irritation, à revenir à un type plus simple, celui de la cellule épidermique; elles obéissent en cela à cette loi de pathologie générale, d'après laquelle les éléments enflammés reviennent à l'état embryonnaire, avant de subir une dégénérescence plus accusée.

Nous pouvons donc donner de notre travail les conclusions suivantes :

1. — Dans les inflammations de la matrice et du lit de l'ongle que nous avons eu l'occasion d'observer, les cellules

[1] RENAUT. Anatomie pathologique de l'acné varioliforme. *Annales de dermatologie*, p. 397, 1880.

renferment de l'éléidine au lieu de substance onychogène; le processus de la kératinisation unguéale est remplacé par celui de la kératinisation épidermique. Ces cellules, par leur retour à un type plus simple, obéissent ainsi aux lois générales de l'inflammation.

II. — Lorsque les cellules de la matrice et du lit de l'ongle ont subi cette première modification, les altérations qu'elles présentent sont les mêmes que celles des cellules du corps muqueux de l'épiderme.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE 11

Fig. 1. — Coupe longitudinale et verticale passant par l'axe de l'ongle normal de l'annulaire d'un homme adulte. L'ongle se termine par une extrémité effilée au niveau de sa racine. Dans toute cette partie de son étendue, les cellules sous-jacentes à l'ongle constituent sa matrice, et renferment, dans les couches supérieures, de la substance onychogène colorée en brun et répandue en assez grande quantité. Dans le reste de la face adhérente de l'ongle, les cellules forment son lit, et renferment moins de substance onychogène, ainsi que le montre la ligne brune qui les limite sur le dessin. Les papilles du repli sus-unguéal disparaissent au niveau de la face adhérente de ce repli.

Fig. 2. — Terminaison du lit de l'ongle au niveau de son bord libre. Les papilles de la peau reparaissent : le corps muqueux est limité par des cellules dont la coloration rouge vif indique la présence d'éléidine dans leur intérieur ; une couche d'épiderme corné soulève le bord libre.

Fig. 3. — Coupe longitudinale et verticale d'un ongle pris sur un orteil atteint de mal plantaire perforant. Les cellules du commencement de la matrice renferment de l'éléidine; un peu plus loin, elles contiennent encore de la substance onychogène, qui elle-même disparaît au niveau de la naissance du lit de l'ongle. La matrice, le lit de l'ongle et la face adhérente du repli sus-unguéal, présentent des papilles.

Fig. 4. — Ongle surmontant le gros orteil d'un pied atteint de tumeur blanche. L'éléidine remplace partout la substance onychogène, excepté au milieu, où l'on voit de la substance onychogène, en un point où le revêtement corné est plus épais. La coupe est verticale et longitudinale.

Fig. 5. — Coupe longitudinale et verticale de l'ongle d'un doigt atteint d'onyxis

syphilitique. La portion de l'ongle correspondant à la matrice est seule représentée. L'éléidine remplace sous le revêtement corné la substance onychogène.

Fig. 6. — Coupe longitudinale et verticale d'un ongle recouvrant des pustules de variole. Deux pustules se sont développées au niveau de la matrice; les cellules qui les recouvrent sont colorées en rouge par suite de la présence d'une grande quantité d'éléidine fixant le carmin.

Fig. 7. — Coupe longitudinale et verticale d'un ongle recouvrant au niveau de son lit une papule de psoriasis. La lésion est indiquée par la présence de papilles de nouvelle formation; une couche d'épiderme corné assez épaisse soulève l'ongle et recouvre un stratum granulosum, dont la couleur rouge indique la présence d'une grande quantité d'éléidine dans les cellules qui le composent.

RECUEIL DE FAITS

I

SCLÉROSE DES CORDONS POSTÉRIEURS ET DES CORDONS LATÉRAUX, COEXISTANT CHEZ LE MEME MALADE. — PRÉDOMINANCE PRESQUE EXCLUSIVE DES SYMPTOMES SPÉCIAUX A LA SCLÉROSE DES CORDONS LATÉRAUX,

Par F. Raymond.

Les observations dans lesquelles on a noté, à la fois, chez le même malade, l'existence de deux myélites systématisées, ne sont pas très communes. L'une des plus remarquables, à cet égard, est celle de M. Prévost (*Sclérose des cordons postérieurs, compliquée d'une sclérose des cordons latéraux*, *Arch. de phys.*, 1877). Antérieurement, Leyden avait fourni un cas dans lequel, à côté de l'altération typique des cordons postérieurs, on avait noté une petite zone scléreuse des cordons latéraux de la région dorsale. M. Pierret (*Arch. de phys.*, 1871, 1872), décrivant, à propos d'une observation, la sclérose des cordons postérieurs, arrivée à sa dernière période, dit : « Dans certaines circonstances, — le fait n'avait pas échappé à Leyden, — la lésion porte non seulement sur l'ensemble des cordons postérieurs, mais elle envahit les cornes postérieures et les cordons latéraux eux-mêmes. » Depuis lors, Westphall, Leube, etc., ont rapporté différents faits analogues.

Un des points les plus intéressants de l'histoire de ces myélites systématisées, *doubles*, si l'on peut dire ainsi, est celui relatif à la symptomatologie. Quelle combinaison de symptômes l'emporte ?

Quels sont ceux qui, placés au premier plan, domineront la scène morbide? Si les deux maladies de la moelle épinière comportent, dans leur expression clinique, des signes différents, et, jusqu'à un certain point, contradictoires, sur quelle base s'appuyer pour porter un diagnostic exact? Autant de questions que suggère la lecture des obser-

vations auxquelles je viens de faire allusion. M. Debove, dans son récent travail sur les hémiplégies des ataxiques (*Prog. méd.*, 1881, nos 51 et 53), s'est occupé incidemment de cette question, à propos de la conservation ou de l'absence des réflexes cutanés et tendineux. L'observation suivante nous a paru intéressante à ces divers points de vue.

Observation. — Sclérose des *cordons postérieurs* et des *cordons latéraux;* sclérose très avancée à la partie supérieure de la moelle, diminuant progressivement, jusqu'à devenir très peu sensible, à la partie inférieure du renflement lombaire. — Atrophie des cornes antérieures, et, en particulier, dégénérescence granuleuse des cellules nerveuses, d'autant plus prononcée que l'on se rapproche davantage du bulbe. — Lésions scléreuses plus prononcées du côté gauche que du côté droit.

Pitrat, S., âgée de 78 ans, couturière. — Entrée le 27 janvier 1882, salle Sainte-Geneviève, n° 43. — Morte le 4 février 1882.

Renseignements. — Rien de particulier à noter du côté de l'hérédité. Pas de maladie dans l'enfance. P..., mariée à l'âge de 22 ans, n'a eu ni enfants, ni fausses couches. Vers l'âge de 40 ans, la malade commença à ressentir des douleurs, qu'elle qualifie de *rhumatismales,* dans les membres inférieurs. Ces douleurs n'ont jamais été accompagnées de gonflements du côté des jointures; elles survenaient à des époques indéterminées et passaient dans les jambes comme des éclairs. Longtemps les douleurs persistèrent sans aucun autre trouble particulier; il ne paraît pas avoir existé de phénomènes oculaires, vésicaux, etc. Il y a sept ans, en 1875, difficulté de la marche; la locomotion, petit à petit, devient pénible; et, en 1877, époque à laquelle P... fut admise aux Incurables, la marche n'était plus possible sans l'aide de béquilles.

Il n'y eut, ni à cette époque, ni antérieurement, de vertiges, de pertes de connaissance, etc. En 1880, la malade ressentit quelques douleurs dans les membres inférieurs, plus vives que précédemment. Bientôt sa jambe gauche se raidit, se contracta d'abord momentanément, puis ensuite d'une façon permanente. Quelques mois après, ce fut le tour de la jambe droite; puis les douleurs ayant gagné les membres supérieurs à leur tour, ceux-ci se contractèrent, en suivant le même mode d'évolution que celle indiquée pour les membres inférieurs; ce fut d'abord le bras gauche qui devint impuissant et se raidit, puis le bras droit.

Le 24 janvier, la malade fut prise d'un point de côté violent, de frissons, maux de tête, étouffements, etc. A cause de ces phénomènes nouveaux, elle fut transportée immédiatement à l'infirmerie.

ÉTAT ACTUEL. — 5 *janvier* 1882. — Femme maigre, frêle, à respiration précipitée. Peau sèche, chaude; T. A. 39°,1. Pouls : 102. Point

de côté, au-dessous du sein droit, assez violent. La percussion donne une matité assez complète, étendue aux deux tiers de la poitrine, en arrière et à droite. L'auscultation fait entendre un souffle tubaire, bien net, à la partie moyenne de la région pectorale, sur l'angle de l'épaule droite.

Bronchophonie. Crachats aérés, spumeux, sans caractères définis. Souffle bref, à retentissement métallique, au premier temps, à la base et à la pointe du cœur; langue blanche, saburrale; perte d'appétit; constipation; urine rouge, légèrement albumineuse.

En outre de ces phénomènes de l'état aigu actuel, on note les suivants : P... est complètement immobilisée dans son lit; il lui est, pour ainsi dire, impossible d'effectuer un mouvement quelconque, surtout avec les parties (bras et jambe) du côté gauche du corps.

Membres inférieurs. — Les deux jambes sont dans l'extension forcée; les pieds, en varus équin. On ne peut, même en déployant un certain degré de force, ramener les pieds dans la rectitude normale, ni fléchir la jambe sur la cuisse. Pourtant, à droite, il est possible, dans une certaine limite, d'arriver à effectuer un très léger déplacement. Aucun trouble de la sensibilité ; elle est *intacte* sous tous ses modes. Quelques groupes musculaires paraissent avoir maigri, en particulier ceux de la région jambière antérieure, de la face interne et antérieure de la cuisse. Tous ces muscles, cependant, se contractent normalement sous l'influence de l'électrisation (courants induits). Réflexes *cutanés et tendineux*, un peu *exagérés*. En chatouillant la plante des pieds, on obtient, principalement à droite, de brusques mouvements de flexion. La percussion du tendon rotulien augmente encore, pour un instant, la contracture.

Membres supérieurs. — Ils sont immobilisés par la contracture, comme les membres inférieurs, quoique d'une façon moins complète que ces derniers. La malade peut encore écarter, légèrement, le bras droit du tronc. Les muscles sont tendus, rigides. Poignet et avant-bras, dans l'extension forcée; bras appliqué contre le tronc. Pas de trouble de sensibilité. Réaction électrique normale. Exagération des réflexes cutanés et tendineux. Léger degré d'atrophie musculaire, des muscles de l'éminence thénar, des fléchisseurs du bras et de l'avant-bras.

Les membres supérieurs, comme les membres inférieurs, dans leur segment inférieur, sont le siège d'une paralysie vaso-motrice très nette. On dirait un commencement de gangrène symétrique des extrémités (asphyxie locale). Pas de troubles du côté de la mixtion. Absence de phénomènes oculaires. La malade, quoique affaiblie par sa maladie aiguë, raconte assez bien son histoire. Aucun symptôme à noter dans le domaine des nerfs crâniens.

TRAITEMENT. — *Evolution de la maladie.* — Vésicatoire sur la région thoracique droite. Potion de Todd. Eau vineuse.

30 *janvier*. — État général plus mauvais; langue sèche, fendillée. On ajoute au traitement une potion à l'extrait mou de quinquina.

31 *janvier*. — La dyspnée augmente sensiblement, tandis que les forces faiblissent. Il en est ainsi les jours suivants. La malade meurt asphyxiée, le 4 février, à 5 heures du soir.

AUTOPSIE. — *Cavité thoracique*. — Broncho-pneumonie lobulaire, *pseudo-lobaire* du lobe inférieur du poumon droit. Traces de bronchite chronique des grosses bronches.

Plaques athéromateuses sur les valvules mitrales et aortiques. Hypertrophie du ventricule gauche.

Cavité abdominale. — Reins séniles. Les autres organes ne présentent rien de particulier à noter.

Système nerveux. — Cerveau, cervelet, bulbe (tissus constituants et méninges) sont normaux. Vaisseaux de la base de l'encéphale, assez fortement athéromateux.

La moelle épinière, enlevée avec toutes les précautions convenables, ne présente à l'œil nu, ainsi que les méninges spinales, pas de lésions. Toutefois, sur les coupes faites à l'état frais, on note, en certaines régions, des colorations grisâtres anormales. On lui fait immédiatement subir les préparations nécessaires à son durcissement.

Examen histologique de la moelle, des ganglions spinaux, des nerfs cutanés (après durcissement convenable).

MOELLE ÉPINIÈRE. — *Topographie des lésions*. — Sur les coupes que nous avons examinées avec M. Artaud, voici ce qui a été constaté : (voir pl. 11, fig. 1, 2, 3 et 4) La moelle est le siège d'altérations fort étendues; ces altérations portent, à la fois, sur les cornes antérieures, les cordons latéraux et les cordons postérieurs. De plus, dans toute l'étendue de la moelle, tout aussi bien dans la région cervicale que dans les régions dorsales et lombaires, les lésions médullaires paraissent parvenues à une période plus avancée de leur évolution du côté gauche que du côté droit, de sorte que la moelle est altérée d'une façon non symétrique.

Très nette et très évidente à la région dorsale, et surtout au-dessous du renflement cervical, dans le voisinage du collet du bulbe, la lésion scléreuse des cordons postérieurs est strictement limitée, à cette hauteur, aux bandelettes *internes*, tandis que les bandelettes *externes* sont relativement très peu modifiées; au contraire, dans les parties inférieures de la région dorsale, les lésions sont inverses : ce sont

les bandelettes *externes* qui commencent à se prendı tandis que les bandelettes *internes* sont saines ou à peu près.

Les lésions de la partie postérieure des cordons latéraux sont principalement prononcées dans la partie supérieure de la moelle ; dans les régions inférieures, la sclérose de ces cordons n'est plus indiquée que par une légère bande, rose sur les coupes préparées par les méthodes ordinaires.

Les cornes antérieures, de même que les cordons latéraux, sont surtout lésés dans le renflement cervical et dans la région dorsale.

En résumé, la topographie des lésions, dans toute l'étendue de la moelle, est la suivante : Sclérose des cordons postérieurs et des cordons latéraux, sclérose très avancée à la partie supérieure de la moelle, diminuant progressivement jusqu'à devenir très peu sensible à la partie inférieure du renflement lombaire. Atrophie des cornes antérieures et, en particulier, dégénérescence des cellules nerveuses, d'autant plus prononcées qu'on se rapproche davantage du bulbe. Etat plus avancé des lésions, au côté gauche qu'au côté droit.

Cordons latéraux. — Ces cordons présentent, sur toute l'étendue de la moelle, les lésions ordinaires de la sclérose des centres nerveux : prolifération du tissu de nouvelle formation; atrophie et disparition des tubes nerveux; sclérose des vaisseaux, etc. Sur les coupes longitudinales de ces cordons, on observe une prolifération assez abondante de noyaux.

Cornes antérieures. — Dans toutes les coupes transversales de la moelle, *à toutes les hauteurs*, on constate d'abord, à un faible grossissement, qu'il y a une diminution très sensible dans le nombre des cellules motrices, diminution beaucoup plus marquée à gauche qu'à droite, où elles sont, en moyenne, moitié moins nombreuses que de ce côté.

A un plus fort grossissement, les cellules qui restent encore paraissent atrophiées, et toutes ou presque toutes présentent de la dégénérescence pigmentaire. Sur quelques coupes, cette dégénérescence est si prononcée qu'on ne voit plus ni leurs noyaux, ni leurs nucléoles, et la cellule, tout entière, est transformée en une masse granuleuse.

La colonne vésiculaire de Clarke n'a pas été épargnée. Les petites cellules qui la composent sont en partie disparues ; on en retrouve seulement quelques-unes qui sont fortement pigmentées.

Cornes postérieures. — Parmi les cellules des cornes postérieures, à peu près normales quant au nombre et au volume, il en existe qui sont également atteintes par le travail de dégénérescence. La névroglie de la substance grise ne semble pas avoir beaucoup participé à ce travail inflammatoire. Il existe bien une multiplication de ses noyaux,

mais pas assez marquée, ni assez abondante, pour qu'on puisse lui attribuer une bien grande importance.

Cordons postérieurs. — Il est assez remarquable de voir que les cordons postérieurs, atteints de sclérose sur toute l'étendue de la moelle, sont surtout sclérosés dans leur partie interne, à la région cervico-dorsale, et presque uniquement à leur partie externe, dans la région lombaire.

Cette sclérose, d'ailleurs, à part cette disposition topographique spéciale, ne présente rien de bien particulier dans ses caractères propres. On observe, comme toujours en pareil cas, un épaississement des tractus fibreux, résultant de l'hyperplasie de la névralgie, avec atrophie, rétrécissement des tubes et toutes les autres lésions de l'inflammation interstitielle des centres nerveux.

Ganglions spinaux. — Tous les ganglions n'avaient pu être enlevés, surtout à la région dorsale où ils manquaient pour la plupart. L'examen histologique a principalement porté sur ceux de la région lombaire.

Ces ganglions, après durcissement par l'acide chromique, ont été examinés dans le baume de Canada.

Dans la région dorsale et dans la région lombaire, on constate d'abord l'atrophie des cellules ganglionnaires, et surtout une dégénérescence pigmentaire analogue à celle des cellules des cornes antérieures de la moelle, mais généralisée à tous les éléments cellulo-nerveux des ganglions.

De plus, on observe, dans le milieu des faisceaux, quelques îlots granuleux, allongés dans le sens des fibres, et dont il ne nous a pas été possible de préciser la nature exacte ; ils paraissent bien représenter les vestiges de noyaux de quelques fibres nerveuses. A part cette légère lésion, les faisceaux nerveux efférents sont entièrement normaux.

Nerfs périphériques et cutanés. — Aucune trace de névrite, soit nterstitielle, soit parenclymateuse. État absolument physiologique.

Cette observation nous paraît intéressante au double point de vue clinique et anatomo-pathologique.

Cliniquement, ce qui dominait la situation, c'étaient les phénomènes de contracture. La rigidité spasmodique était généralisée aux quatre membres, il est vrai, d'une façon inégale. Il n'existait, au moment de l'examen, aucun trouble de sensibilité. Les réflexes cutanés et tendineux étaient exagérés, surtout à droite. Point de paralysie vésicale ; point de troubles du côté des yeux. L'évolution de la contracture avait été lente, progressive ; celle-ci avait gagné successivement un membre, puis l'autre. Si l'on n'avait pas eu, pour se guider, l'histoire antérieure e la malade, l'atrophie musculaire, etc., il eût été possible de

prendre l'affection actuelle pour un cas type de *tabes dorsal spasmodique*, et j'avoue que, jusqu'au moment où j'ai pu examiner les coupes de moelle, je suis resté persuadé que, peut-être, je m'étais trouvé en présence de cette maladie, dont l'anatomie pathologique exacte reste à faire.

Il faut relever encore l'exagération des réflexes cutanés et tendineux. Notre observation, à ce point de vue, se rapproche de celle de M. Prévost. Chez son malade, en effet, il y avait des mouvements réflexes très prononcés, ayant une grande analogie avec ceux de la trépidation spinale. M. Debove, dans son travail, s'est demandé dans quelle mesure la lésion des cordons latéraux modifiait certains des symptômes de l'ataxie locomotrice, en particulier ceux fournis par l'étude des réflexes, disparus, comme on le sait, dans cette affection. Westphall a avancé que, dans ces cas, il ne survenait ni rigidité musculaire, ni contractures. M. Debove fait observer, avec raison suivant nous, que Westphall s'est trouvé en présence de scléroses peu étendues. Rapportant les cas de MM. Buzzard, Ballet, etc., il conclut à la possibilité de l'apparition, chez l'ataxique, de contractures, alors que la sclérose des cordons latéraux vient compliquer la maladie, et nous ajoutons, nous basant sur notre observation, sur celle de Prévost, etc., les réflexes cutanés et tendineux, d'ordinaire disparus, peuvent apparaître de nouveau et même être considérablement exagérés.

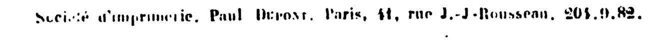
Au point de vue *anatomo-pathologique*, nous ferons remarquer que, dans notre cas, il ne paraît pas s'être agi d'une simple extension d'une sclérose postérieure à une partie du cordon latéral par voie de continuité, extension qui, comme MM. Charcot et Pierret l'ont montré, n'est pas très rare. Chez notre malade, il existe, entre la corne postérieure et la zone scléreuse des cordons latéraux, une portion assez considérable de moelle saine, surtout à la partie moyenne de la région dorsale (fig. 3). Pour cette raison, nous croyons que cette sclérose fasciculée, bilatérale, est indépendante de la sclérose des cordons postérieurs. C'est à cette même conclusion que M. Prévost a été conduit.

Enfin, nous ferons encore observer combien la sclérose des cordons postérieurs est prononcée à la région cervicale (fig. 1), alors qu'elle est nulle à la région lombaire, fait qui, comme on le sait, n'est pas habituel dans l'ataxie locomotrice.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE 10, 1re PARTIE.

FIG. 1, 2, 3, 4. — 1, cordons latéraux; 2, cornes antérieures avec cellules atrophiées : 3, cordons postéro-latéraux sclérosés dans leur partie postérieure; 4, cordons postérieurs.

Le gérant, G. MASSON.


Société d'imprimerie. Paul Dupont. Paris, 41, rue J.-J.-Rousseau. 204.9.82.



ARCHIVES

DE

PHYSIOLOGIE

NORMALE ET PATHOLOGIQUE.

MÉMOIRES ORIGINAUX.

I

RECHERCHES SUR LA STRUCTURE DE LA FIBRE MUSCULAIRE STRIÉE ET SUR LES ANALOGIES DE STRUCTURE ET DE FONCTION ENTRE LE TISSU MUSCULAIRE ET LES CELLULES A BATONNETS (PROTOPLASMA STRIÉ),

par **Hippolyte MARTIN**, chef du laboratoire de la clinique des maladies des enfants.

PL. XII.

(Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.)

I

Les recherches ayant eu pour objet l'étude de la matière vivante qui constitue les cellules animales ou végétales sont en nombre si considérable que leur énumération exigerait, à elle seule, de longues pages. Notre but n'est pas, du reste, de les analyser et de les critiquer ici. Nous voudrions simplement aujourd'hui apporter, s'il est possible, une pierre nouvelle à l'édifice, et nous nous estimerions heureux si nous

pouvions démontrer qu'il existe entre tous les éléments cellulaires adultes, dont le point de départ a été la cellule embryonnaire, des rapports de structure bien plus intimes qu'un examen superficiel ne permettrait de le supposer.

Nous ne prétendons nullement nous engager, à l'heure actuelle, dans une voie inexplorée ; bien des faits que nous allons signaler ont été vus et décrits par un certain nombre d'auteurs. Il restait cependant à les relier entre eux, à les rapprocher d'autres faits semblables non encore élucidés, à en déduire enfin des conséquences anatomiques et physiologiques qui ont, ce nous semble, une importance considérable.

Ce fut H. Mohl[1] qui donna le nom de *protoplasma* à la substance fluide, azotée, jaunie par l'iode, et répandue dans la cavité cellulaire des plantes. Cette dénomination adoptée par les botanistes a pris, peu à peu, une extension immense. Remak[2] tout d'abord en élargit le sens en l'appliquant au contenu solide ou demi-liquide de la membrane de l'œuf, c'est-à-dire au vitellus; et plus tard, enfin, Max Schultze[3] décrit, dans toute cellule, le noyau et la masse cellulaire ou *protoplasma*. Le mot protoplasma désigne donc aujourd'hui la substance fondamentale de la cellule; et malgré les critiques dirigées contre l'extension si grande donnée à un mot dont la signification fut d'abord si restreinte, cette expression, dans son sens le plus général, est à peu près universellement adoptée.

Mais il est moins facile d'apprécier la valeur des opinions successivement émises sur la nature intime et la structure organique de cette matière cellulaire vivante. On peut dire, néanmoins, que la pluralité des auteurs considèrent aujourd'hui le protoplasma comme étant constitué par une substance semi-fluide, *amorphe;* et les granulations *protéiques* que l'on y retrouve *toujours* n'ont pas paru avoir, pour beau-

[1] MOHL, *Botanische Zeitung*, 1843, et *Ann. des sc. nat.*, BOTANIQUE, 1846, t. VI, p. 86.

[2] REMAK, *Ueber extra-celluläre Enstehung tierischer Zellen*, VIRCHOW'S ARCH., 1852, p. 70.

[3] M. SCHULTZE, VIRCHOW'S ARCH., 1861, p. 1.

coup d'histologistes et de physiologistes, une importance bien plus considérable que les grains de matières grasses, de chlorophylle, d'amidon, de pigment, etc., etc., qu'on y observe dans telle ou telle variété de cellule, ou dans certaines circonstances d'ailleurs souvent indéterminées.

La preuve indiscutable en est dans la définition que l'on donne encore aujourd'hui du protoplasma de la cellule animale en général, protoplasma qui doit surtout nous occuper ici.

« C'est, dit Beaunis[1], une substance d'une consistance semi-liquide qui peut varier, du reste, depuis l'état presque fluide jusqu'à l'état pâteux. Il se compose de deux parties: d'une substance fondamentale d'aspect homogène, plus ou moins réfringente et de granulations d'apparence et de grosseur variables... » Plus loin, Beaunis ajoute: « Le protoplasma est *amorphe;* il n'a pas de structure histologique visible, car on ne peut appeler structure, la présence de granulations disséminées dans sa masse. » Si l'on admet ainsi l'absence de toute structure dans la masse protoplasmique, on ne peut que bien difficilement comprendre, ce nous semble, comment se fait la transition du tissu fœtal à un tissu adulte quel qu'il soit. Partons en effet de l'ovule qui est la cellule embryonnaire par excellence ; son protoplasma est amorphe, puisque « on ne peut appeler structure la présence de granulations disséminées dans son intérieur », et cependant des cellules nées de la segmentation de cet ovule et également *amorphes* deviendront bientôt l'origine d'éléments adultes dont la structure est si complexe qu'elle n'est encore qu'imparfaitement connue: telle est la cellule musculaire striée, par exemple. Le passage de l'état embryonnaire à l'état adulte semble donc comporter des modifications absolument insaisissables pour l'observateur.

Mais n'oublions pas que la complexité dans les phénomènes est bien souvent en rapport avec notre connaissance imparfaite de leur manière d'être. Prenons le tissu musculaire auquel nous venons de faire allusion. Sa texture, aujourd'hui

[1] Beaunis, *Nouveaux éléments de physiologie humaine*, 1876, p. 210.



encore mal élucidée, nous paraît fort compliquée ; et nous ne pouvons suivre, entre la fibrille adulte d'un muscle et la cellule embryonnaire préexistante, une série de périodes intermédiaires dont nous comprendrions bien certainement mieux la filiation si nous connaissions exactement la structure intime de la substance musculaire contractile.

Pour procéder avec méthode, revenons au protoplasma de la cellule embryonnaire. On le décrit comme étant amorphe, alors même qu'il renferme *toujours* un certain nombre de granulations protéiques. Mais s'il était un jour démontré que la nature variée de ces granulations moléculaires, que leur arrangement suivant tel ou tel mode bien déterminé peuvent servir de base à une classification histologique des tissus ; s'il était prouvé, enfin, qu'un protoplasma complexe comme celui de la fibre musculaire striée, par exemple, est réductible cependant à une substance molle, pâteuse, gangue protoplasmique, et à la granulation, tout comme la cellule embryonnaire, on devrait logiquement conclure qu'il existe un rapport constant entre la fonction de l'élément et la nature et la variété des granulations qui font partie intégrante de son protoplasma. Il serait du même coup démontré combien grande est l'importance de ces granulations.

Un protoplasma granuleux ne saurait dès lors plus être considéré comme étant amorphe, car des tissus d'apparence bien autrement complexe seraient, en définitive, exactement réductibles à la substance protoplasmique granuleuse. L'étude d'un élément cellulaire, quelle que soit la valeur de sa différenciation anatomique, ne comporterait alors que l'étude du groupement particulier des granulations protéiques de son protoplasma.

Pour nous efforcer d'atteindre ce but, en tant du moins que nos connaissances histologiques actuelles des tissus supérieurs peuvent nous le permettre, nous allons passer successivement en revue un certain nombre d'éléments cellulaires et essayer d'y retrouver les parties essentielles de tout protoplasma : la substance ou *gangue protoplasmique*, à proprement parler, et la *granulation* [1].

[1] Par ce mot de *granulation* que nous allons employer à maintes reprises



II

En jetant un regard d'ensemble sur les éléments cellulaires qui constituent les tissus animaux, et en tenant compte des faits déjà rigoureusement acquis à la science, on peut diviser ces éléments en deux grands groupes. Les uns tout d'abord, et leur nombre est considérable, n'ont aucune structure appréciable. Leur différenciation nous est surtout révélée par leur fonction. Mais quelle que soit leur forme, le microscope ne nous fait découvrir dans leur protoplasma qu'un certain nombre de granulations éparses, disposées sans ordre actuellement déterminé, ou que l'on ne peut, du moins, ramener encore à une disposition régulière et constante. Les autres, au contraire, présentent des particularités de structure qui ont depuis longtemps déjà attiré l'attention des anatomistes. Leur protoplasma n'est plus simplement granuleux; on y observe, en effet, des *stries* très évidentes qui les ont fait désigner sous le nom de cellules à *bâtonnets*.

Avant de rechercher la nature des rapports qui existent entre ces particularités de structure et la fonction de ces cellules, nous allons passer rapidement en revue les principaux éléments cellulaires de chacun des deux grands groupes auxquels nous venons de faire allusion.

III

PROTOPLASMA CELLULAIRE A GRANULATIONS NON SÉRIÉES.

La cellule embryonnaire et la cellule de la lymphe que de si nombreuses analogies de forme et de fonction placent côte à côte dans un même groupe, ne sont constituées, on le sait,

et sans autre qualificatif, nous ne voulons parler que des granulations protéiques. Toutes les autres granulations, accidentelles ou constantes, de quelque nature qu'elles soient n'ont, pour nous, qu'une importance secondaire et ne doivent pas nous occuper ici.



que par une masse de protoplasma d'aspect sphérique à l'état de repos.

Ce protoplasma contient, sans parler du noyau, un nombre variable de granulations protéiques qui n'ont pas toujours des dimensions semblables et dont les plus fines sont à la limite de la vision distincte, alors même que l'on fait usage des lentilles à immersion les plus puissantes. Ces granulations sont disséminées dans la cellule sans ordre actuellement étudié. Il est donc difficile de dire si leur disposition est constante ou variable, au contraire, pour tel ou tel élément de provenance déterminée.

Certains auteurs ont vu cependant dans la cellule de la lymphe chez les mammifères, et dans le protoplasma amœboïde de certains êtres inférieurs, les traces d'une striation plus ou moins évidente : telles sont les observations de Bary et Kuhne chez les myxoplasmodies, de Czerny chez les amibes, d'Engelmann chez le *pelomyxa palustris*, etc. Ce dernier observateur a même vu une striation très nette dans certains organes protoplasmiques des héliozoaires d'eau douce, l'acanthocystis, par exemple.

Ces recherches sont du plus grand intérêt et l'avenir permettra certainement de saisir certains rapports entre l'arrangement des granules et la fonction de la cellule : il faudra alors admettre que ces éléments ont une *structure* véritable, constante et adaptée à la fonction.

Quoi qu'il en soit, il est une foule de cellules à protoplasma *granuleux* auxquelles il faut appliquer de tous points ce que nous venons de dire sur les cellules embryonnaires et lymphatiques.

La presque totalité des cellules endothéliales, un certain nombre de cellules épithéliales rentrent dans cette catégorie. Le protoplasma de tous ces éléments est granuleux; mais les granulations protéiques (les seules auxquelles nous faisons toujours allusion dans ce travail) ne sont rangées dans aucun ordre constant, de sorte qu'il est actuellement impossible d'admettre pour ces éléments une structure régulière, dans le sens propre du mot. Tout est encore à faire à ce point

de vue et les histologistes ont à peine entrevu toute l'importance d'une semblable étude.

Le seul fait sur lequel nous tenions à être bien affirmatif, c'est que tous ces éléments, formés de protoplasma non régulièrement strié, renferment *toujours* un certain nombre de granulations protéiques dans leur intérieur. Ces granulations constamment visibles après la mort ne le sont pas toujours, il est vrai, pendant la vie de l'élément. Faut-il en conclure qu'il n'y a là qu'une simple précipitation moléculaire d'origine cadavérique? Non, car dans une cellule de la lymphe, dans une çellule endothéliale, quelles qu'elles soient, on peut, alors même qu'elles vivent encore, constater l'existence de granulations, en se plaçant dans des conditions convenables. La difficulté de cette observation est due simplement à ce que la réfringence de la matière protoplasmique vivante est considérable et à peu près égale à celle des granules protéiques; et les lois physiques nous apprennent qu'un corps plongé dans un milieu de réfringence autre que la sienne y est d'autant moins apparent que les réfringences du contenant et du contenu sont plus voisines l'une de l'autre.

IV

CELLULES A PROTOPLASMA STRIÉ (*cellules à bâtonnets*).

C'est dans les glandes acineuses salivaires que les cellules striées ou à bâtonnets ont été vues pour la première fois. Henle (*Splanchnologie*, 1866) constate d'abord que toutes les glandes acineuses ne sont pas construites sur un même type, les unes étant à mucus, les autres sans mucus, et il désigna ces dernières sous le nom de glandes séreuses.

Il découvre en outre que, dans les glandes salivaires, les canaux excréteurs sont tapissés d'un épithélium tout à fait spécial : les cellules y sont cylindriques et présentent, à leur base, une striation longitudinale parallèle au grand axe et bien marquée dans la partie profonde de l'élément.

Peu de temps après, en 1869, Pflüger confirmait l'existence

de cette striation cellulaire, aujourd'hui d'ailleurs universellement admise.

Plus récemment Heidenhain[1] a décrit avec un soin tout particulier les cellules volumineuses et granuleuses qui tapissent, dans le rein, les tubes contournés et l'anse ascendante de Henle; et il y a également constaté la présence de stries parfaitement évidentes. La coupe de ces bâtonnets dont la substance serait homogène expliquerait, pour Heidenhain, l'apparence granuleuse de ces cellules.

Il est vrai que le professeur Charcot[2] a bien vu, sur des coupes fines, que les bâtonnets d'Heidenhain, loin d'être formés d'une substance homogène, contiennent un certain nombre de granulations dans leur intérieur. Cette opinion est conforme à la vérité ; elle doit même recevoir une extension plus considérable. Il suffit, en effet, d'étudier à de forts grossissements une des cellules à bâtonnets de l'anse ascendante de Henle ou du tube contourné, pour constater nettement que l'aspect strié de son protoplasma est dû à une série de granulations méthodiquement alignées, de dimensions à peu près semblables et qui sont rangées perpendiculairement à la paroi du tube et à la lumière du conduit central, parallèlement au grand axe de la cellule. Mais ces granulations sont-elles isolées dans la masse du protoplasma cellulaire? — L'examen attentif des faits est contraire à cette interprétation. Sur certaines coupes, en effet, les cellules striées sont quelquefois sectionnées de telle façon qu'une portion de l'élément étant restée fixée à la paroi du conduit, l'autre portion flotte librement dans son intérieur. Or, il n'est pas rare d'observer alors sur les surfaces de section de ces cellules une série de dents isolées, comme les dents d'un peigne (*a*, *fig*. 1), et formées d'une substance cylindrique, transparente, dans laquelle existe une série de granulations juxtaposées : ce sont là les bâtonnets de Henle, Pflüger et Heidenhain.

[1] HEIDENHAIN, *Mikr. Beitræge z. Anat. und Phys. der Nieren* (SCHULTZE'S ARCH. 1874).

[2] CHARCOT, Leçons sur les maladies du foie et des reins, 1877.



Il faut donc admettre, ce nous semble, qu'une cellule dite striée est constituée par une série de cylindres protoplasmiques groupés en faisceaux et contenant dans leur intérieur une série de granulations protéiques superposées, sans arriver au contact l'une de l'autre, comme les grains d'un chapelet. Ces granulations dont la réfringence est plus considérable que celle de la gangue protoplasmique dans laquelle elles sont plongées, nous permettent de distinguer dans le bâtonnet des stries alternativement claires et sombres, tout comme dans une fibre musculaire striée[1].

Un point intéressant et relatif à cette question est le suivant. Les bâtonnets d'Heidenhain du rein sont surtout apparents dans la partie profonde de la cellule et semblent s'implanter dans la paroi du tube par des extrémités libres. Mais est-il bien démontré, comme on l'a prétendu, que la striation n'atteint pas l'extrémité opposée de la cellule, du côté de la lumière centrale du conduit? L'examen de cellules épithéliales très bien conservées, sur des reins parfaitement sains, nous permet de constater que les bâtonnets s'étendent à toute la longueur de l'élément. Mais c'est dans le tiers interne de la cellule que débute leur altération. Elle contient souvent, à ce niveau, des granulations graisseuses ou colloïdes qui y dissocient les bâtonnets, et l'aspect strié n'est dès lors plus visible que dans la partie profonde de l'élément. Nous pouvons donc affirmer que la striation des cellules glandulaires du rein, tout comme celle qui caractérise les

[1] Il faut toujours se rappeler que ces détails de structure cellulaire sont d'autant plus difficiles à constater nettement que l'élément est *plus vivant*. Les réactifs fixateurs qui conservent très exactement aux éléments les mêmes propriétés optiques dont ils jouissaient pendant la vie, ont donc, à ce point de vue, une action défavorable. Une cornée fixée vivante par l'acide osmique paraît homogène et il est impossible d'y voir les cellules propres dont la disposition, la forme, etc., sont néanmoins si remarquables (Ranvier). De même, l'acide osmique rend fort difficile ou même impossible l'étude de la striation cellulaire et ne saurait être utilisé dans ce but, croyons-nous, que lorsque la tendance à l'*unité de réfringence*, si préjudiciable à l'étude intime des tissus vivants, a été tout d'abord affaiblie par d'autres réactifs qui, sans altérer la structure, modifient cependant la réfringence propre des différentes parties élémentaires de la cellule et en rendent la vision d'autant plus distincte.



cellules épithéliales des conduits excréteurs des glandes salivaires, est complète dans toute l'étendue de ces éléments.

Cellules striées du pancréas.

A côté des cellules épithéliales des glandes salivaires et du rein, nous devons ranger ici les cellules fonctionnelles du pancréas. L'analogie physiologique entre la glande sous-maxillaire, par exemple, et la glande pancréatique est bien grande, on le sait. L'analogie est tout aussi grande au point de vue anatomique. L'examen microscopique enfin nous apprend qu'une cellule glandulaire du pancréas est striée tout comme les cellules des glandes salivaires et les épithéliums granuleux du rein. La striation est très manifeste, d'une part, sur les cellules glandulaires elles-mêmes, d'autre part, sur les conduits sécréteurs de gros et de moyen calibre, revêtus d'un épithélium cylindrique. Les bâtonnets, ici comme ailleurs, sont toujours construits sur le même type : ce sont des cylindres protoplasmiques groupés en faisceaux, s'étendant à toute la longueur de l'élément et parsemés de granulations protéiques superposées. Nous venons d'insister sur cette disposition particulière et nous n'avons pas à y revenir.

Cellules striées des glandes sudoripares.

« Le tube glandulaire enroulé dans le glomérule, dit le professeur Ranvier [1], est composé de deux portions distinctes : celle qui ne montre qu'une seule couche de cellules épithéliales doublée de fibres musculaires lisses, est la portion sécrétante de la glande ou tube sécréteur ; l'autre, dont la lumière centrale est limitée par une cuticule, est le *canal excréteur* qui, après avoir participé à la formation du glomérule, s'en dégage ensuite pour traverser le derme et l'épiderme, et verse au dehors les produits de la sécrétion.

[1] Ranvier, *Traité technique*, p. 897.



« Les cellules glandulaires (du tube sécréteur) présentent une striation longitudinale *formée par de fines granulations disposées en séries*, analogue à celle que Heidenhain a décrite dans les cellules des tubes contournés du rein. Elles contiennent, en outre, des granulations graisseuses qui se colorent en noir par l'acide osmique. »

Cette description est assez nette, notre savant maître y définit suffisamment non seulement la strie, mais encore sa *structure* granuleuse, pour nous dispenser de plus amples détails.

Striation des cellules glandulaires du foie.

C'est Kupffer qui a vu le premier [1] une striation régulière des cellules du foie. Mais cette description, qui n'avait d'ailleurs en vue que la cellule hépatique de la grenouille, est restée, croyons-nous, à l'état isolé jusqu'à ce jour. Or, une étude attentive des cellules hépatiques chez les animaux supérieurs, et tout particulièrement chez les mammifères, nous apprend que la striation de leur protoplasma est un de leurs attributs les plus essentiels. On doit même étudier, au point de vue de cette striation, d'une part, la cellule fonctionnelle du foie, la cellule hépatique proprement dite, et, d'autre part, les cellules cylindriques qui tapissent les conduits biliaires de gros et de moyen calibre.

a. — La cellule hépatique tout d'abord a, on le sait, une forme polygonale et est en contact, par ses différentes faces, avec des capillaires sanguins et biliaires. L'étude de la striation exige des coupes d'une minceur extrême et qui, après coloration au picro-carminate d'ammoniaque, doivent être vues à un grossissement de 300 à 400 diamètres tout au moins. Il est préférable enfin d'orienter la coupe de façon qu'elle passe le plus exactement possible par le grand axe du lobule : elle se présente alors sous la forme bien connue d'une *roue* dont la veine centrale occupe le centre d'où par-

[1] KUPFFER, CENTRALBLATT, 1876, p. 134.

tent une série de rayons qui ne sont autres que les capillaires sanguins. Chaque capillaire est bordé par une rangée de cellules. Or les stries cellulaires, toujours parallèles entre elles, sont alors toutes orientées perpendiculairement au grand axe du capillaire sur lequel elles paraissent s'implanter (*fig.* 2, *pl.* XII).

Les cellules qui sont au contact direct de la veine centrale du lobule ont, en général, la même orientation; quelquefois, cependant, leur situation est différente : les bâtonnets semblent s'implanter sur la paroi veineuse; c'est dire, par conséquent, qu'ils font un angle de 90° avec les bâtonnets des autres cellules rayonnées dans toute l'étendue du lobule.

b. — La striation des cellules cylindriques qui revêtent les conduits biliaires est plus évidente encore. Tous les bâtonnets, striés eux-mêmes grâce à la série de granulations qu'ils renferment, sont parallèles au grand axe de l'élément et viennent tous converger vers la lumière centrale du conduit (*fig.* 3, *pl.* XII).

Cette description ne s'adresse qu'aux épithéliums des conduits biliaires dont les dimensions sont suffisantes pour justifier un revêtement de cellules cylindriques. Les canaux biliaires de très petit diamètre sont tapissés, on le sait, par un épithélium cubique de plus en plus aplati et appartenant à la catégorie des éléments à protaplasma *non strié.*

Striation des cellules épithéliales de l'épididyme et du canal déférent.

L'aspect granuleux des cellules épithéliales des conduits séminifères est connu de longue date. On connaît la superposition de ces cellules en couches concentriques qui oblitèrent en grande partie la lumière du conduit. Ces cellules épithéliales nous paraissent appartenir au groupe des épithéliums non striés : il nous a toujours été impossible d'y constater la présence des bâtonnets.

Nous parlerons d'ailleurs plus loin de l'interprétation qu'il convient peut-être de donner à ces faits, lorsque nous étudierons les rapports qui nous paraissent exister entre la

structure de la cellule en général et la nature de ses propriétés physiologiques.

Mais si les épithéliums des tubes séminifères rentrent, de la sorte, dans la catégorie des éléments à protoplasma *diffus*, c'est-à-dire dont les granulations ne sont pas systématiquement sériées dans des bâtonnets distincts, non *fasciculés* en un mot, il n'en est pas de même des cellules épithéliales de l'épididyme et du canal déférent. Les cils vibratiles qui surmontent ces cellules, la longueur remarquable des cils, la prédominance considérable du diamètre longitudinal sur le diamètre transversal de ces cellules, ce sont là des faits bien connus des histologistes; mais la *striation* de leur protoplasma n'a pas été bien étudiée, croyons-nous, jusqu'à ce jour. Elle nous paraît cependant incontestable, et sur des coupes minces, bien perpendiculaires à l'axe du conduit, l'aspect finement rayonné, à un grossissement moyen, fait place, si l'on grossit davantage, à une série de cylindres granuleux dont l'individualité se substitue, pour ainsi dire, à celle de la cellule : les bâtonnets se dessinent aussi nettement que dans les cellules épithéliales striées des conduits biliaires par exemple, ou dans les cellules épithéliales des canaux sécréteurs des glandes sudoripares.

Mais ces cellules épithéliales striées sont, en outre, pourvues de cils vibratiles. Ce fait particulier nous fournit l'occasion de nous occuper un instant des cellules cylindriques vibratiles en général. « Chez un mammifère, chien, lapin, cochon d'Inde, dit notre savant maître, le professeur Ranvier[1], prenons une petite portion de la trachée et laissons-la macérer un jour ou deux dans l'alcool 1/3, puis, avec un scalpel, enlevons de la surface de la muqueuse trachéale une petite portion de l'épithélium, pour l'agiter sur la lame de verre avec une solution de bleu d'aniline dans le mélange d'alcool et d'eau, recouvrons de la lamelle et examinons. Nous trouvons dans la préparation des cellules dont les cils sont incolores, et dont le plateau coloré en bleu présente une striation parallèle à l'axe de la cellule. Appliquons alors à cette

[1] RANVIER, *Traité technique*, p. 242.

étude un fort grossissement, et nous verrons que cette striation est produite par une série de grains incolores qui semblent être la continuation des cils dans l'intérieur du plateau. » Cette striation, dit encore le professeur Ranvier, a été signalée pour la première fois par Eberth[1] et Marchi[2]. Ce dernier observateur a même figuré des cils allant jusqu'au noyau.

Le professeur Ranvier ajoute qu'il n'a jamais vu, au contraire, les cils dépasser le plateau. Cette dernière opinion est certainement la plus probable. Cependant l'opinion de Marchi n'est pas absolument sans fondements. Nous avons vu bien souvent les granulations du protoplasma de la cellule à cils vibratiles former, dans l'intérieur de ce protoplasma, de véritables séries linéaires que nous avons pu suivre, dans quelques cas, au delà du noyau jusqu'à l'extrémité inférieure de la cellule.

Mais s'agit-il là de vrais bâtonnets ? — Nous ne le pensons pas. Nous avons vu que le bâtonnet a une individualité propre : c'est un cylindre hyalin contenant une série de granulations protéiques et que l'on peut, en somme, isoler tout au moins en partie; de sorte que la cellule n'est qu'un faisceau de bâtonnets intimement reliés par une substance unissante d'ordre inférieur et douée d'ailleurs de propriétés bien différentes de celles du protoplasma. Or, les granulations des cellules à cils vibratiles ne paraissent pas, le plus souvent tout au moins, contenues dans du protoplasma fasciculé : c'est du protoplasma diffus, mais à granulations quelquefois sériées.

Quelle différence faut-il établir entre le protoplasma *diffus* ou à granulations disséminées, le protoplasma à granulations sériées et, enfin, le protoplasma fasciculé ou à bâtonnets ? — Nous reviendrons bientôt sur cet intéressant problème. Quoi qu'il en soit, le cil vibratile nous paraît être, tout au contraire, un véritable bâtonnet à gangue protoplasmique, granuleux dans son intérieur. L'ensemble des cils vibratiles d'une cellule constitue, en un mot, un faisceau de bâtonnets tout comme la cellule striée du rein, du foie, de la mamelle, etc.,

[1] Eberth, Virchow's Arch., t. XXXV, 1866, p. 477.
[2] Marchi, *Arch. f. microscop. Anat.*, t. II, 1866, p. 467.

mais avec cette différence essentielle que chaque cil vibratile a une sorte d'individualité propre : il peut agir indépendamment des autres; tandis que dans la cellule striée, le *noyau* nous démontre qu'il s'agit là d'une *individualité* distincte, d'un tout dans lequel chaque bâtonnet, loin d'avoir une action indépendante, n'est qu'une partie de cellule, dont l'activité propre n'est cependant que la *résultante* de l'action combinée et régularisée de chacune des parties constituantes.

Cellules épithéliales striées des conduits galactophores de la mamelle en lactation.

La glande mammaire de n'importe quel mammifère peut s'offrir à notre observation sous deux états bien distincts l'un de l'autre. A l'état de repos, les canaux galactophores atrophiés, rudimentaires pour ainsi dire, ne sont tapissés que par de petites cellules plates, granuleuses, qui méritent à peine la dénomination de cellules épithéliales. Mais pendant la période de lactation, tout est changé. Ces canaux énormément dilatés, sinueux, renflés en ampoules multiples, sont tapissés par de grosses cellules cubiques qui rappellent sous bien des points de vue, les épithéliums troubles des tubes contournés du rein. Les différences à noter sont en rapport avec la fonction : des gouttelettes graisseuses de dimensions variables emplissent la lumière du conduit, et nous apparaissent aussi tantôt au moment où elles s'échappent de la cellule à laquelle elles adhèrent encore par un fin pédicule, tantôt pendant qu'elles infiltrent encore son protoplasma.

Mais le fait important, celui qui, pour l'instant, mérite toute notre attention, c'est la *structure* de ces grosses cellules épithéliales. Des coupes fines, colorées au picro-carminate d'ammoniaque, nous permettent d'y constater l'existence de bâtonnets; ils s'y montrent même avec une si grande netteté qu'il nous semble surprenant qu'ils n'aient pas attiré jusqu'à ce jour, du moins à notre connaissance, l'attention des histologistes (*fig.* 4, *pl.* XII).

Décrire la forme et la disposition de ces bâtonnets, serait

nous exposer à des redites : ici comme ailleurs, la cellule à bâtonnets n'est qu'un faisceau de cylindres protoplasmiques finement granuleux et délimitant toujours, en un point de la cellule, la vacuole destinée à loger le noyau. Nous ajouterons simplement que les gouttelettes de caséine, si souvent aperçues dans l'intérieur même de la cellule sécrétoire du lait, rendent plus saisissable encore sa structure fasciculée, en nous montrant la déviation, puis le redressement brusque des bâtonnets tout autour d'une gouttelette dont la présence n'est là qu'accidentelle : elle dissocie simplement les cylindres; le noyau, tout au contraire, a sa place marquée d'avance et les cylindres ou bâtonnets, interrompus à son niveau ont partout, sur ses côtés, leur direction rectiligne habituelle.

V

Du spermatozoïde ou bâtonnet cellulaire libre spermatique [1].

Nous ne ferons point ici l'historique des travaux si nombreux dont les spermatozoïdes ont été l'objet. Depuis leur découverte, en 1677, par Hamm et Lœwenhœck qui les classèrent dans le règne animal, ils ont été, on le sait, tour à tour considérés comme des animaux ou simplement comme de la matière vivante douée de mouvements. On n'y voit plus aujourd'hui que de la matière protoplasmique en filament, comparable à un cil vibratile, par exemple.

Parmi les opinions modernes, nous ne signalerons que celles émises par Th. Eimer, de Wurtzbourg [2]. Aux grossissements de 1,000 diamètres, cet auteur a vu, principalement sur les spermatozoïdes des chauves-souris, les particularités suivantes. Le corps de l'élément serait formé d'une matière protoplasmique transparente renfermant dans son intérieur un filament très fin et continu de la tête à l'extrémité de la

[1] Ce paragraphe est, en partie, la reproduction d'une communication que nous avons faite à la Société de biologie, le 6 mai 1876.

[2] EIMER, *Verhandl. der phys. med. Gesellschaft in Würtzbourg*, t. VI, p. 93.



queue. Mais, particularité bien intéressante à signaler, Eimer a vu dans certains cas, sur des spermatozoïdes frais, animés encore de mouvements très vifs, tous les degrés intermédiaires entre l'état homogène et une division en fragments distincts disposés en chapelet sur le filament central. Cette segmentation porterait sur la gangue protoplasmique extérieure et serait très probablement due aux mouvements rapides de l'élément. Eimer avoue du reste que Kœlliker et Schweigger-Seidel avaient déjà observé cette disposition dans certains cas, mais l'avaient considérée comme le résultat d'une dégénérescence cadavérique. Kœlliker dit, en effet[1], dans son traité d'histologie : « Grohe et Schweigger-Seidel admettent que toutes les parties des filaments spermatiques sont composées d'une enveloppe et d'un contenu. Il me semble cependant que toutes les observations faites jusqu'ici ne donnent aucune raison qui nécessite l'admission de ces deux parties. »

Pour contrôler l'assertion de ces différents anatomistes, nous avons fait usage de très puissantes lentilles (*obj.* 12 et 13 d'Hartnack et Prazmowsky, *ocul.* 4 et 5, et éclairage spécial de Vérick) et, comme objet d'étude, nous avons surtout choisi le sperme du limaçon vulgaire ou escargot des vignes, de la grenouille et de l'homme. Les spermatozoïdes de l'escargot, à cause de leur longueur très considérable, doivent être utilisés de préférence aux autres.

Un spermatozoïde de ce gastéropode, à un grossissement de 2,000 à 2,600 diamètres, apparaît comme un long ruban d'un millimètre de diamètre et d'une longueur telle qu'il occupe cinq et six champs de microscope. Une de ses extrémités, la queue, est légèrement effilée; à l'autre extrémité, se trouve la tête, en forme de fer de lance ou de lame de couteau à pointe très longue et très grêle ; elle est séparée du corps de l'élément par un espace *clair*, très appréciable, plus ou moins long, c'est le *col*.

Sur un tel spermatozoïde vivant et sans l'adjonction d'aucun réactif, on ne voit jamais autre chose que ce filament homogène, quel que soit le grossissement employé. Mais on

[1] Kœlliker, *Éléments d'histologie, deuxième édit. franç.*, p. 683.

peut, par des réactifs appropriés, changer la réfringence de son protoplasma et rendre apparent, s'il existe, le filament central de Eimer. L'essence de girofles, la térébenthine, la créosote, etc., après dessiccation ou déshydratation par l'alcool absolu, peuvent remplir ce but.

Un fragment de la glande génitale de l'escargot est écrasé entre deux fines lamelles à recouvrir, et on les fait glisser l'une sur l'autre; il reste sur chacune d'elles une fine couche d'ovules et de spermatozoïdes, qui seuls nous intéressent ici, et dont un grand nombre sont bien tendus longitudinalement, condition très favorable à l'examen que nous allons pratiquer. Les lamelles peuvent alors être desséchées dans une étuve à 100 degrés, pendant 8 à 10 minutes, puis posées, sur une lame porte-objet, dans une goutte d'essence, de créosote, etc. En quelques instants, les filaments spermatiques sont devenus si transparents qu'il n'est plus possible de les apercevoir. Mais on peut saisir une période, bien passagère il est vrai, pendant laquelle le filament central de Eimer apparaît non comme un tout continu, mais sous la forme d'une série de granulations juxtaposées comme les grains d'un chapelet. On peut mélanger l'essence de girofles, en proportions diverses, à l'alcool, à l'éther, à la phénylamine, etc., et diminuer d'autant son pouvoir réfringent. Malgré tout, cette méthode est bien plus imparfaite que nous ne l'avions pensé autrefois[1], et il était nécessaire d'en rechercher de plus démonstratives. Toutes les matières colorantes puissantes conviennent bien pour cette étude; parmi elles, tous les dérivés de l'aniline et surtout l'éosine doivent avoir la préférence. On agit, en un mot, à l'égard des spermatozoïdes, tout comme on le fait envers les bactéries, et les résultats obtenus sont fort comparables. Après coloration intense, on fait agir les réactifs éclaircissants, de façon à mettre le filament central de Eimer dans toute son évidence. On atteint plus complètement encore ce but en attaquant les tissus par un réactif destructeur, comme, par exemple, la potasse diluée, après coloration préalable. Tel est le principe d'une technique histo-

[1] *Voir* notre communication à la *Société de biologie*, 6 *mai* 1876.



logique récemment indiquée par notre excellent ami le Dr Balzer; et comme elle nous a fourni de bons résultats, nous en décrirons l'application en détail, passant sous silence un très grand nombre d'autres procédés dont nous avons fait également usage.

Des lamelles fines recouvertes d'une mince couche de spermatozoïdes, étendus par écrasement, et desséchées à l'étuve, ainsi que nous l'avons indiqué, sont mises pendant un à trois jours dans une solution alcoolique concentrée d'éosine insoluble dans l'eau. Puis les lamelles sont lavées à l'eau distillée, desséchées à nouveau et renversées sur une lame porte-objet, dans une goutte de solution de potasse à 60 0/0. On examine alors la préparation avec de puissantes lentilles, à un grossissement de 2,000 diamètres environ. Les spermatozoïdes ont une teinte rouge sombre, peu éclatante dans un champ si obscur et en rapport avec le grossissement. Tout en ayant l'œil sur la préparation, on la fait alors traverser, à l'aide de papier-filtre, par une solution potassique de plus en plus diluée. Les changements suivants s'opèrent alors sous les yeux de l'observateur. La tête perd la première son contour net, régulier : une série de granulations d'abord mal limitées, puis de plus en plus nettes se dessinent sur ses bords. Cette partie de l'élément s'élargit en même temps et progressivement au point d'avoir bientôt la forme d'une sphère plus ou moins régulière et dans laquelle on peut compter de 30 à 40 granulations. Des changements importants s'opèrent simultanément dans le corps de l'élément. Le *col* tout d'abord est d'une netteté admirable et parfaitement homogène ; et dans le *corps* se montrent une série de granulations très régulièrement disposées et qui dessinent, sous la forme d'une belle traînée granuleuse teintée en rouge sombre, le filament central que Eimer a décrit comme homogène. Lorsque la dissolution de la potasse est considérable, à 10 0/0 par exemple, l'élément perd peu à peu de sa netteté, surtout si la coloration n'était pas très intense, et bientôt les têtes sont seules visibles sous la forme de blocs granuleux qui simulent, à s'y méprendre, des globules de pus. Enfin, si l'on donne de petits coups successifs sur la lamelle, tout se dissocie et nous n'avons

plus qu'un liquide teinté en rose, dans lequel flottent un nombre considérable de granulations.

Quelle est la nature de ces granulations; préexistaient-elles aux manipulations que nous venons de faire subir à ces spermatozoïdes?

Nous répondrons hardiment oui. En effet l'alcool et l'éther, à chaud et à froid, nous démontrent qu'elles ne sont pas de nature graisseuse; leur nombre à peu près constant, leur forme régulière, leur réfringence spéciale indiquent qu'il ne peut être question de granules pigmentaires ou autres artificiellement développés. Ce sont donc des granules protéiques en tout comparables à ceux que nous avons étudiés déjà dans une multitude de *bâtonnets* cellulaires. Du reste des méthodes moins violentes nous ont déjà permis de les voir avec une netteté sinon parfaite, tout au moins suffisante pour imposer la certitude. Il est fréquent de trouver, sur le corps de l'élément, des interruptions plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues de la chaîne granuleuse. Ce sont ces interstices que Eimer avait évidemment vus, mais qu'il rapportait à la *gangue* extérieure qui est, au contraire, toujours continue. Des dispositions si régulières, si constantes, ne peuvent être des artifices de préparation.

La même méthode appliquée aux spermatozoïdes de l'homme, de la grenouille, du triton, etc., nous a donné des résultats identiques. Chez l'homme tout particulièrement, la tête fortement granuleuse se détache très facilement du reste de l'élément et nage dans le liquide de la préparation avec les mêmes apparences qu'un globule de pus.

Nous ne prolongerons pas davantage cette étude qui comporterait d'ailleurs de bien plus amples descriptions. Il nous suffit de savoir que le spermatozoïde est bien un *bâtonnet protoplasmique* et qu'à ce titre il renferme les facteurs *essentiels* de tout protoplasma cellulaire vivant, la *gangue* et les *granulations protéiques*.

VI

De la cellule musculaire a batonnets (*tissu musculaire strié*).

§ 1.

Dans l'intérieur d'un hôpital[1], les fibres musculaires de cadavre étaient naturellement celles que nous avions le plus facilement sous la main, et c'est aussi sur elles qu'ont porté nos premières investigations. Prenons donc un fragment de muscle, à fibres longues et parallèles, psoas, couturier, etc., etc., et faisons immédiatement, avec les aiguilles de laboratoire, une dissociation aussi fine que possible, tout simplement dans une goutte d'eau. Recouvrons ensuite avec un verre mince, et examinons à un grossissement, faible encore dans la circonstance, de 400 à 500 diamètres. La mort du sujet remontant presque toujours à plusieurs heures, les muscles sont en rigidité cadavérique, et même plus ou moins altérés sur plusieurs points. Mais en cherchant bien dans les différents points de la préparation, il est assez souvent possible de trouver sur les bords d'un faisceau des fibres qui, bien longitudinalement disposées sont en partie dissociées et sur lesquelles la striation est d'une netteté parfaite. Là, cette striation nous apparaît telle qu'elle est partout décrite par les histologistes, et les fibres n'étant, le plus souvent, que bien imparfaitement tendues, c'est à peine si nous distinguons la strie noire d'Amici et la strie blanche de Hensen. Mais immobilisons alors notre préparation sur la platine du microscope, et remplaçons notre objectif sec par un système de lentilles, à immersion et correction, d'une grande puissance.

Vu à un grossissement de 1,500 à 2,000 diamètres, notre faisceau musculaire prend l'aspect suivant. Les disques blancs sont évidemment beaucoup plus sombres que tout à

[1] Ce chapitre sur la structure du muscle est extrait à peu près textuellement d'un mémoire, pour le concours des prix d'internat, déposé à l'Assistance publique le 13 août 1877.

l'heure, comme tout le champ de la préparation, mais rien n'est changé dans leur transparence et leur homogénéité. — Ce sont surtout les disques noirs qui doivent ici fixer notre attention. — Le disque *épais*, tout d'abord, apparaît comme formé de deux lignes noires, noueuses, très rapprochées, mais séparées par la strie blanche intermédiaire de Hensen. Quant au disque *mince* ou d'Amici, s'il est visible, il semble constitué par une ligne granuleuse *unique*, à peu près semblable à l'une des deux moitiés du disque épais.

Mais nous nous trouvons ici dans des conditions d'obserservation très défectueuse; nos fibres sont, en effet, difficiles à préparer, mal tendues et souvent en dégénérescence graisseuse cadavérique. Il nous faut donc pour mieux interpréter cette apparence du muscle, choisir des fibres pouvant être étudiées en temps plus opportun. Les services de chirurgie nous offrent bien facilement cet avantage. Sur un membre fraîchement amputé à la suite d'un grand traumatisme, on enlève, dans les parties saines, un petit faisceau encore vivant de fibres bien parallèles que l'on tend, aussi fortement que sa résistance le permet et d'après la méthode Ranvier, sur un petit morceau de bois, une allumette par exemple, et on le place immédiatement dans l'alcool 1/3. Pendant les trois ou quatre jours suivants, plus longtemps en hiver, on peut détacher de ce faisceau des fascicules sur lesquels la dissociation donne d'excellents résultats.

A un fascicule bien dissocié sur une lame de verre, par la méthode de la demi-dessiccation (Ranvier), on ajoute simplement soit de l'eau phéniquée, soit une solution de chloral, on recouvre avec une *très mince* lamelle de verre et on lute sa préparation. Comme on le voit, nous ne faisons usage, le plus souvent tout au moins, d'aucun réactif colorant, nous ne conservons également les préparations ni dans la glycérine, ni dans les baumes, ni dans les huiles essentielles. C'est parce que l'eau est le *moins* réfringent de tous les liquides et il est, certes, bien indispensable de conserver le plus grand écart possible entre la réfringence du milieu ambiant conservateur et celle des objets à étudier, si l'on tient compte de la délicatesse excessive des détails de structure que nous allons

avoir à rechercher. Quant à l'acide phénique ou au chloral, ce sont de simples agents antiputrides.

Après ces quelques considérations dont on comprendra sans peine l'importance, revenons à l'étude directe du muscle.

Une préparation faite d'après la méthode que nous venons d'indiquer est examinée avec soin, et à côté de faisceaux de volume variable, mais toujours trop considérables pour être utilisés, il en est d'autres de dimensions bien moindres et qui même ont été considérés, jusque dans ces derniers temps, comme des fibrilles simples.

Choisissons un tel fascicule bien isolé et mettons-le parfaitement en lumière sur la platine du microscope ; servons-nous enfin d'un système à immersion d'une grande puissance [1], et voici ce que nous observerons. Ici, comme sur les muscles de cadavre, le disque mince est une strie granuleuse, telle que nous l'avons déjà décrite et *paraissant* indivisible ; les disques blancs sont uniformément homogènes transparents, monoréfringents. Quant aux disques épais, quelle est leur structure véritable ? Ombrons le champ de la préparation avec l'aide d'un diaphragme à orifice punctiforme, et nous verrons de la façon la plus nette *qu'ils sont formés de chaînes juxtaposées de granulations sphériques, biréfringentes, absolument identiques, comme aspect et caractères optiques, aux granulations rangées en séries dans les bâtonnets d'une cellule épithéliale du rein, de la glande mammaire en lactation, etc.* Sans doute, ces granulations sont tellement rapprochées qu'elles paraissent ne former qu'un tout, qu'une même substance *noueuse ;* mais nous les verrons bientôt avec une netteté décisive sur une fibrille isolée.

Le fascicule que nous étudions en ce moment et qui était considéré jusque dans ces derniers temps comme une fibre simple, indécomposable, n'a pas cependant un volume con-

[1] Nous avons fait usage, pour cette étude, des objectifs 12 et 13, des oculaires 5 et 6 d'Hartnack; il est également avantageux de donner le plus de lumière possible à la préparation, soit avec le condenseur d'Abey, soit avec celui que Verick a construit dans le même but. On peut aussi utiliser les nouveaux objectifs à immersion homogène.



stant, et M. Ranvier y a bien décrit les particularités suivantes, sur les muscles des ailes de l'hydrophyle, particularités applicables dans leur ensemble aux muscles de l'homme qui sont, en ce moment, l'objet de notre étude : « Si on l'éloigne (l'objectif) de manière à faire apparaître brillants les disques larges, on y voit se dessiner de nouvelles stries. Sur les fibres les plus larges, celles qui ont, par exemple, 3 à 4 μ de diamètre, il se produit, sur chaque disque épais deux stries longitudinales et deux stries transversales. Sur les plus minces, par exemple celles qui n'ont que 2 μ de diamètre, il se montre sur les disques épais seulement deux raies perpendiculaires se rencontrant au centre du disque et y dessinant une croix. » — Ces stries noires ne s'expliquent-elles pas très bien après la description que nous avons donnée des disques épais ? — En élevant l'objectif, nous constatons simplement la différence de réfringence des différents éléments qui constituent la fibre musculaire. En effet, les granulations qui sont biréfringentes sont maintenant blanches et la *gangue* (substance blanche du muscle) qui les englobe est noire, à cause de sa monoréfringence ; c'est elle qui, située entre les granulations dont la disposition est parfaitement régulière, dessine à ce moment des lignes sombres. Le nombre de ces lignes dépend donc absolument du nombre des granulations. Du reste lorsque l'attention a été bien fixée sur ce point, on reconnaît de suite, à de forts grossissements, les séries de petits points sphériques qui, mis très exactement au point, sont noirs et encadrés alors dans un quadrillage de teinte plus claire dû à la gangue ou substance blanche.

Mais, jusqu'ici, nous n'avons étudié que des fascicules à structure encore complexe ; or, dans toute préparation de tissu musculaire faite d'après la méthode Ranvier que nous venons d'indiquer, on trouve toujours, reliant deux fascicules et assez bien tendus, des filaments d'une finesse extrême et sur lesquels on aperçoit encore la striation musculaire. Examinons un de ces filaments, toujours à de très forts grossissements, et nous remarquerons les particularités suivantes : chaque disque épais est formé de deux rangées de *deux*, *trois*, *quatre* granulations juxtaposées et séparées par la strie de

Hensen; il y a, en d'autres termes, *quatre*, *six*, *huit* granulations par disque épais. Les disques blancs sont larges, bien apparents grâce à la tension moyenne du petit fascicule. Quant au disque mince, il n'a plus le même aspect que nous lui avons connu jusqu'ici : au lieu d'une *seule* rangée de granulations presque aussi volumineuses que celles du disque large, nous avons *trois* séries de granules d'une finesse telle et si rapprochés l'un de l'autre qu'ils ne sont individuellement visibles qu'à un examen des plus attentifs. La strie d'Amici s'est divisée et a fourni *deux* disques *accessoires*. Nous devons entrer dans quelques détails à ce sujet.

Les disques accessoires venant compliquer la striation de la fibre musculaire, ne sont bien connus que depuis peu de temps, et ils ont déjà reçu cependant des interprétations fort diverses. Nous ne les discuterons point, nous contentant de reproduire ici les idées de notre maître le professeur Ranvier. Pour M. Ranvier, les disques accessoires sont des dépendances du disque épais dans lequel ils seraient fusionnés, confondus sur une fibre mal tendue ; c'est d'ailleurs dans ces disques sombres que résideraient surtout les propriétés contractiles, le disque mince d'Amici ne remplissant qu'un rôle purement mécanique. Mais voici un dessin (*fig.*5, *pl.* XII) sur lequel, à un grossissement de 2,500 diamètres, on constate, ce nous semble, la réalité de l'interprétation que nous donnons ici de ces disques accessoires. Prenons d'abord notre fibrille sur laquelle, nous l'avons dit, le disque d'Amici est figuré par une série de *trois* granulations. Sur cette fibrille A, ces trois granulations, inégales entre elles, ont individuellement un volume bien *inférieur* à celui de chacune des deux granulations du disque épais. Tout à côté, le petit faisceau C est bien moins tendu que cette fibrille. Or, tandis que les disques épais ont conservé *identiquement* le même aspect, les *trois* petites stries d'Amici ont fait place à un disque ou granulation *unique* et *beaucoup plus volumineuse* que chacune des *trois* granulations correspondantes sur la fibrille précédente. Il nous semble donc logique d'admettre, avec M. Ranvier, que c'est surtout dans les disques d'Amici que se passent les phénomènes d'allongement, d'étirage de la

fibre et nous allons du reste nous en convaincre plus facilement encore en étudiant de plus près une fibrille absolument isolée, telle qu'elle est figurée en A et B[1].

Dans des dissociations délicates de tissu musculaire, faites d'après la méthode que nous venons d'indiquer, on trouve quelquefois, en effet, reliant entre eux plusieurs fascicules, des filaments si ténus qu'ils impressionnent à peine la rétine à un grossissement de 400 à 500 diamètres. Amplifiés 2,600 à 3,000 fois, ils apparaissent cependant comme de belles fibrilles musculaires, mais si fortement tendues que la striation ne paraît plus y avoir, à première vue, sa disposition habituelle.

Les disques blancs y sont 4 et 5 fois plus longs que les disques noirs ou épais (*fig.* 5, *pl.*XII). Chacun de ces derniers n'est ici formé que par une *seule* rangée de *deux* granulations parfaitement sphériques, d'égales dimensions, à peine séparées l'une de l'autre par la strie de Hensen, c'est-à-dire par une quantité à peine appréciable de substance blanche, et la *distance entre ces deux granulations n'est pas plus sensible sur cette fibrille tendue à l'excès que sur une fibre totalement revenue sur elle-même ;* il n'y a également aucune différence entre le volume de ces deux granulations soit sur une fibre absolument rétractée, soit sur une fibre tendue à l'excès.

Les disques d'Amici (*b. b.*) s'accusent sous la forme d'une

[1] Ainsi que nous l'avons dit déjà, ce chapitre est extrait à peu près textuellement d'un mémoire déposé à l'Assistance publique au commencement du mois d'août, en 1877. Vers la même époque, notre savant maître, le professeur Renaut (de Lyon), dans une note déposée à l'Académie des sciences (*séance du* 19 *novembre* 1877), a également soutenu l'opinion d'après laquelle les disques accessoires seraient une dépendance de la strie d'Amici. Notre manière de voir était basée sur l'examen *direct* qui nous avait montré les disques accessoires venant s'appliquer contre le disque d'Amici, ou s'en séparant progressivement au contraire, lorsque la fibre musculaire est progressivement tendue jusqu'à la limite extrême de sa résistance. Le professeur Renaut, de son côté, base ses conclusions sur l'emploi des réactifs colorants en présence desquels, disques accessoires et disque d'Amici se comportent de la même façon et diffèrent ensemble des disques épais. Des méthodes différentes ont donc eu pour conséquence des résultats identiques dont la valeur paraît, dès lors, d'autant mieux assurée.

granulation parfaitement sphérique, tout comme celles qui constituent le disque épais, mais d'un volume moindre. Cette granulation occupe exactement le milieu de la distance qui sépare deux disques épais. Entre ces deux disques, la substance blanche s'amincit, de sorte que la gangue protoplasmique qui forme le bâtonnet se renfle sensiblement au niveau de chaque granulation. Enfin, entre la granulation correspondante d'un disque épais et la granulation d'Amici, mais en général plus près de cette dernière (d'autant plus près que la fibre est moins tendue), se trouve un disque accessoire (*c*, *c*,) sensiblement plus petit lui-même que la granulation d'Amici. Ce disque est également constitué, le fait nous paraît certain, par un granule d'une extrême finesse; mais sa forme sphérique est difficile à constater. Tantôt, en effet, comme sur la fibrille A, il ne forme qu'une travée de substance grise, diffuse, à contours mal délimités; d'autres fois (fibrille B), on aperçoit un véritable disque, une lentille biconvexe au niveau de laquelle la substance blanche est renflée, tout comme au niveau des autres disques *a* et *b*. Nous croyons qu'il y a là des phénomènes de diffraction lumineuse. A mesure, en effet, que nos granulations musculaires ont des dimensions progressivement moindres, lorsque nous passons des disques épais aux disques minces et puis aux disques accessoires, leur réfringence propre est d'autant plus noyée, qu'on nous permette l'expression, dans la réfringence propre à la gangue protoplasmique ou substance blanche; les granules sont donc plus difficiles à apercevoir. Le fait est si vrai, qu'avec un grossissement de plus de 3,000 diamètres, et avec l'aide d'un condensateur de lumière (systèmed'Abey, système de Vérick,etc.), la strie accessoire, suffisamment amplifiée, prend alors la forme d'une granulation franchement sphérique.

Telle est la vraie fibre élémentaire du muscle, celle que que nous appellerons la *fibrille-unité* : son diamètre est d'environ un *cinquième de millième de millimètre* et nous voyons que malgré l'apparente complication de sa structure intime, elle ne fait cependant pas exception à la loi générale de structure du protoplasma : nous la trouvons en effet for-

mée, en dernière analyse, par une gangue homogène, transparente, monoréfringente, renfermant dans son intérieur une traînée de granulations sphériques, biréfringentes, groupées enfin dans un ordre bien déterminé.

Cette fibrille-unité jouit de toutes les propriétés du faisceau musculaire en totalité. Elle est tout d'abord élastique ou rétractile; elle l'est même beaucoup plus qu'un faisceau de fibrilles, au point que, revenue totalement sur elle-même, les granulations arrivent souvent au contact l'une de l'autre et peuvent simuler, dans certains cas, une véritable chaîne de *micrococcus*.

Cette notion exacte de la fibrille-unité va nous rendre compte d'un grand nombre de faits dont l'interprétation était d'abord difficile. Nous comprenons maintenant les dissociations que produisent certains réactifs : les uns, en effet, détruisent le ciment qui réunit les fibrilles et produisent ainsi la striation longitudinale; d'autres, au contraire, attaquent la substance musculaire elle-même qu'ils sectionnent au niveau des disques blancs, et nous avons ainsi les *sarcous éléments* de Bowmann.

Les fibrilles simples, telles que nous venons de les décrire, se voient très facilement, avons-nous dit, sur les muscles frais de l'homme fixés par l'alcool 1/3. Mais comme on devait s'y attendre, nous les avons retrouvées avec autant de netteté et un aspect absolument identique, sans différences fondamentales selon l'animal, sur la grenouille, le lapin, le cobaye et sur plusieurs insectes. Il est vrai que dans ces derniers temps, la fibre musculaire a paru beaucoup plus complexe chez certains animaux où l'on a décrit un nombre considérable de disques accessoires : trois, six et même davantage?? — Nous n'avons jamais observé une disposition semblable; mais en admettant le fait comme démontré, il n'infirmerait en rien les notions que nous venons d'exposer sur la structure de la fibre musculaire. Quel que soit, en effet, le nombre des disques accessoires, ils sont tous constitués, tout nous porte à l'admettre, par une granulation protéique et la fibrille simple reste formée des deux éléments que nous croyons

essentiels dans tout protoplasma : la substance ou gangue protoplasmique amorphe et la granulation protéique.

§ 2.

Nous voilà bien au fait de la structure intime du muscle, telle qu'elle nous semble indiquée par les recherches dont nous venons de parler. En prenant pour point de départ la *fibrille-unité*, il nous faut actuellement essayer de reconstituer en entier un faisceau musculaire.

La première idée que l'on puisse se faire d'un pareil groupement nous paraît être la suivante : on peut comparer un faisceau de fibrilles musculaires à un câble sphérique formé d'un grand nombre de petits fils d'égal volume ; ou supposons encore un grand nombre de tubes de verre de même calibre, renfermant dans leur intérieur des petites billes noires de *trois* dimensions différentes et groupées dans l'ordre déterminé, aux distances voulues, groupons alors ces tubes en un faisceau que nous placerons dans une situation horizontale ; nous apercevrons ainsi une sorte de striation musculaire. Mais ces comparaisons grossières ne peuvent que donner une idée lointaine des différents jeux de lumière que présentent des faisceaux de cylindres hyalins élastiques, contractiles, d'une petitesse extrême et susceptibles de subir si facilement des déformations si diverses. De là résultent ces aspects de fibres obliques, fibres en spirales, etc., etc., qui en ont si souvent imposé aux histologistes les plus autorisés. Même en supposant un petit faisceau parfaitement tendu et donnant alors cette admirable striation connue de tous, il n'est pas encore toujours aisé de donner une explication parfaitement naturelle des effets de lumière que l'on y constate. L'on peut alors se livrer à toutes sortes d'explications plus ou moins vraisemblables comme celles qui ont eu et ont encore cours en Allemagne. Mais l'aspect d'une fibrille-unité bien isolée et bien tendue dissipe tous les doutes et nous montre, ce nous semble, la vérité si nette et si conforme, du reste, aux lois générales de composition du protoplasma, qu'il n'est plus possible de se laisser entraîner à de nouvelles hypothèses

§ 3.

Il nous reste à expliquer la contraction du muscle, à chercher, en d'autres termes, comment un muscle se contracte. C'est là un point bien délicat de la question. Presque tous les histologistes attribuent aujourd'hui les propriétés contractiles aux disques épais; mais comme nous l'avons dit dès le début de cette étude en définissant le *protoplasma*, c'est la gangue elle-même, la substance blanche, molle, homogène et interposée aux granulations, qui nous paraît posséder seule la propriété de contraction.

Quel est l'histologiste qui, en voyant se contracter une amibe, un rhizopode, une cellule de la lymphe,etc., a rapporté ce phénomène aux granulations, pour lui sans grande importance, que l'on aperçoit dans leur intérieur? — Aucun, assurément. « Ces cellules (de la lymphe), dit M. Ranvier[1], ont une grande vitalité qui se manifeste même en dehors de l'organisme. Cette vitalité toute particulière est une propriété appartenant au protoplasma, et se traduit, d'une part, par les échanges chimiques, de l'autre, par les *mouvements amiboïdes.* »

« Si le faisceau musculaire strié était homogène dans toutes ses parties, dit encore notre savant maître M. Ranvier[2], il reviendrait, comme l'amibe, à la forme ronde en se contractant. Mais il est constitué par des éléments distincts les uns des autres, et disposés très régulièrement dans une direction axiale commune. C'est seulement dans cette direction et non dans tous les sens qu'il se raccourcit lorsqu'il se contracte. »

Si donc c'est la *gangue* homogène, semi-fluide, qui se contracte dans une cellule lymphatique, dans une amibe, etc., ilrépugne, *a priori*, qu'il en soit autrement dans une fibre musculaire que l'on comparait d'ailleurs déjà volontiers à la cellule lymphoïde contractile et au cil vibratile par exemple.

[1] Ranvier, *Traité technique*, p. 174 et 175.
[2] Ranvier : *Leçons d'anatomie générale sur le système musculaire*, p. 158.

Or la chose nous répugnerait d'autant plus maintenant que nous savons qu'une fibrille-unité musculaire a une structure absolument comparable, quant aux éléments essentiels de sa constitution, à celle d'une cellule de la lymphe, et surtout d'un cil vibratile ou d'un spermatozoïde. Du reste, nous avons vu, de la façon la plus manifeste, les granulations conserver toujours leur même volume, au sein même d'un vaste faisceau tendu ou rétracté, tout comme dans une fibrille-unité. Le fait est donc, croyons-nous, incontestable.

Il s'agit maintenant, pour que cet ensemble de notions sur le système musculaire forme un tout complet, de montrer leur concordance parfaite avec l'apparence extérieure que prend un muscle sous l'influence de la contraction.

Ainsi que l'a prouvé le professeur Ranvier par une fort belle expérience réalisée dans une de ses leçons du Collège de France (7 mars 1876), sur un muscle *tendu* et fixé par l'acide osmique, « les disques épais ne sont point séparés en prismes distincts, et restent tellement rapprochés les uns des autres, dans le sens transversal, qu'ils forment, par leur réunion, une bande obscure à peu près homogène allant d'un bord à l'autre du faisceau primitif. Au contraire, dans le muscle fixé tandis qu'il était *tétanisé-tendu*, chacun des disques épais est vu isolément, séparé du disque épais latéralement adjacent par une bande claire ».

Il y a donc, dans ce dernier cas, une sorte de dissociation des faisceaux, et de plus, ajoute M. Ranvier, « au lieu d'affecter la forme de bâtonnets ou de prismes... les disques épais sont devenus convexes en leur milieu... Donc, de même que le globule blanc qui se contracte, le disque épais des muscles striés tend à revenir à la forme ronde au moment où il est modifié par la contraction ».

Tous ces faits-là sont d'une exactitude rigoureuse. Nous pouvons même ajouter que cette tétanisation électrique d'un muscle maintenu tendu, et qui, par suite, ne peut se raccourcir, nous permet de dissocier, pour ainsi dire, la contraction musculaire à l'état physiologique.

Nous savions déjà que la fibre musculaire est extraordinairement élastique : témoin l'état de tension extrême de la

fibrille-unité, telle que nous l'avons décrite. L'expérience de Ranvier nous démontre, en outre, que la puissance contractile se manifeste tout d'abord au niveau des disques épais. A ce niveau, le premier temps de l'excitation musculaire se manifeste par une *onde* de contraction; cette onde est fixée, immobilisée dans l'expérience de Ranvier et produit une disjonction momentanée des petits fascicules, d'où l'isolement des disques épais situés sur une même ligne. Mais elle est immédiatement suivie, d'ailleurs, du raccourcissement total de la fibre, qui de l'état *moniliforme* passager, revient rapidement à l'état cylindrique : à ce moment elle est plus courte, plus épaisse, mais avec compensation exacte, c'est-à-dire sans augmentation de volume (Blane, Marey, Ranvier). Mais y a-t-il, dans un muscle, une substance contractile et une substance élastique distinctes?

Rappelons-nous notre schéma de la fibre musculaire : c'est un bâtonnet cylindrique de substance protoplasmique dans lequel sont symétriquement rangées des granulations protéiques, comme le seraient des billes dans un tube ou mieux dans un cylindre plein. Le volume des granulations est en outre invariable, quel que soit l'état de contraction ou d'extension extrême de la fibre.

Si donc la contraction s'accompagne d'absorption d'eau (Engelmann), ou plutôt, au contraire, d'expulsion de ce liquide (Ranvier), tous ces phénomènes ne peuvent s'accomplir que dans la substance blanche protoplasmique elle-même.

En résumé, notre fibrille musculaire est formée, comme une amibe, un rhizopode, comme une cellule de la lymphe, de protoplasma *granuleux*, mais affectant la forme de bâtonnets cylindriques dans lesquels les granulations protéiques sont : 1° de *plusieurs* espèces et 2° rangées dans un *ordre* déterminé. Comme dans l'amibe ou la cellule lymphoïde, c'est la masse protoplasmique elle-même qui se contracte; mais cette contraction est influencée par la *forme* et la structure de l'élément, ainsi que nous le démontrerons dans un instant.

§ 4.

Tel est l'ensemble de nos recherches sur la structure des muscles striés. Etant admise la fibrille-unité musculaire, telle que nous l'avons décrite, comment expliquerons-nous la structure des fibres striées et *anastomosées*, en particulier de celles qui constituent la substance charnue du cœur des mammifères, des oiseaux, etc. ? Pouvons-nous admettre une *bifurcation* de fibres ? — Non, car la fibrille-unité, ne renfermant *qu'une seule série* de granulations, est absolument *indivisible :* un bâtonnet musculaire, pas plus qu'un cil vibratile, qu'un spermatozoïde, ne peut se diviser en deux *demi*-bâtonnets, deux *demi*-séries de granulations. Nous dirons donc simplement que, dans les muscles à fibres anastomosées, il y a bifurcation des petits fascicules, de telle sorte qu'une ou plusieurs fibrilles simples, ayant leur origine dans un premier faisceau, vont se terminer dans un faisceau voisin. Cette relation intime entre les divers faisceaux est, comme on l'a dit déjà depuis longtemps, d'une importance extrême au point de vue de la fonction de l'ensemble.

Relativement à la *structure* de la fibre cardiaque, tout ce qui précède nous dispense de longues descriptions. Sur une fibre cardiaque (d'insecte) tendue à l'extrême, dit M. le professeur Ranvier, « le disque épais est subdivisé en trois bandes parallèles séparées les unes des autres par deux bandes claires intermédiaires... La bande intermédiaire est plus étroite[1] ». Donc sur un faisceau cardiaque, on voit des *bandes ;* mais nous savons maintenant que nous verrions, à leur place, des *granulations* s'il s'agissait d'une fibrille simple .Or, si le disque épais, sur une fibre musculaire de la vie animale chez l'homme, est, il est vrai, constamment formé de *deux* granulations, cette disposition est loin d'être constante.

La préparation d'une fibrille-unité est loin d'être chose aisée. Chez la grenouille, par exemple, on obtient très faci-

[1] RANVIER, *Leçons d'anatomie générale*, p. 318.

lement un fascicule de *deux* fibrilles, mais il est au contraire excessivement rare d'observer une fibre isolée et convenablement tendue. Quoi qu'il en soit, chez certains insectes, la mouche, par exemple, nous avons pu reconnaître que chaque disque épais contient *quatre* granulations. Il existe peut-être des muscles où l'on en observerait un plus grand nombre.

La fibre cardiaque des insectes, quoique nous ne l'ayons pas observée à l'état isolé, en renferme tout au moins *trois* par disque épais, puisque ce disque se décompose en *trois* bandes; et l'inégalité d'épaisseur des bandes paraît même en comporter un plus grand nombre encore. Mais ce sont là des particularités d'ordre secondaire, en rapport probablement avec le mode d'*activité* de la fibre : le fait important de la structure *granuleuse* du muscle conserve toute sa valeur.

§ 5.

Développement de la fibre musculaire striée.

L'étude du développement de la fibre musculaire a tenté un grand nombre d'histologistes. Mais, malgré de bien nombreux travaux, il est difficile cependant de considérer aujourd'hui l'une ou l'autre des opinions émises comme étant à l'abri de la critique.

Ainsi que le rappelle M. Ranvier[1], les uns, avec Margo, Moritz, Calberla et Kunckel d'Herculais, soutiennent que chaque fibrille musculaire prend son origine dans une cellule distincte qui se transforme en elle-même et qu'elle représente. Calberla, après dissociation dans le liquide de Czerny (1/4 de salive humaine et 3/4 de liquide de Müller dilué), aurait vu les masses embryonnaires destinées à fournir les muscles se diviser en traînées de substance granuleuse de laquelle naîtrait directement la matière striée. Mais ainsi que le remarque M. Ranvier, ce sont des faisceaux et non pas des fibrilles que Calberla auraitpu observer. Cette opinion nous

[1] RANVIER, *loco citato*, p. 281.

paraît d'autant plus réelle aujourd'hui que nous connaissons la finesse si grande de la fibrille-unité.

Quoi qu'il en soit, la plupart des histologistes soutiennent que la fibrille n'est ni le résultat de la transformation d'un élément cellulaire, ni son équivalent morphologique ; et c'est là, croyons-nous, une opinion tout à fait conforme à la réalité des faits. Un faisceau musculaire est un faisceau de bâtonnets comparable, ainsi que nous l'avons dit déjà, au *faisceau de bâtonnets* d'une cellule du rein, du pancréas, etc. Or, quel est l'histologiste qui a jamais songé à considérer chaque bâtonnet d'Heidenhain, par exemple, comme l'équivalent d'une cellule ? — La cellule, c'est l'ensemble des bâtonnets qui, avec le noyau et le protoplasma propre à ce *groupe*, constituent cette cellule. Nous croyons qu'il en est de même pour la cellule musculaire. Dans une cellule épithéliale *striée*, le noyau est central, il est vrai ; mais chez les batraciens, par exemple, les noyaux musculaires sont également au centre du faisceau : la comparaison est donc possible encore à ce dernier point de vue.

Nous croyons donc que la formation de la substance striée s'accomplit d'une façon identique dans une cellule épithéliale à bâtonnets et dans une cellule musculaire striée : le protoplasma *grenu* dans les deux cas, pendant la période embryonnaire, se fascicule peu à peu. Comment ? Le fait exige encore des recherches nouvelles. Il est probable cependant que chaque bâtonnet, au fur et à mesure de sa séparation de la masse protoplasmique diffuse qui lui sert de matrice, englobe un certain nombre de granulations protéiques qui se disposent en *séries* dans chaque bâtonnet ; et, selon la nature de ce bâtonnet, ces granulations sont ou égales entre elles et simplement superposées comme les grains d'un chapelet, s'il s'agit du bâtonnet d'une cellule épithéliale, ou de différentes grandeurs (et peut-être aussi d'espèces) et rangées dans un ordre tout particulier, s'il s'agit d'une fibre-cellule musculaire striée.

§ 6.

De la substance musculaire lisse, ou *tissu musculaire de la vie organique.*

Pour M. Ranvier, auquel nous empruntons sa définition tout entière de la fibre musculaire lisse, après dissociation de la paroi musculaire intestinale d'un petit mammifère dans l'alcool au tiers, on voit « que les fibres-cellules sont régulièrement striées en long. Elles ne sont pas isolées les unes des autres, mais certaines ont été rompues dans leur continuité; la rupture est frangée et se montre formée par des bâtonnets dont chacun se continue avec les lignes de la striation longitudinale à la manière des véritables cylindres primitifs des muscles à contraction brusque... A sa périphérie, l'élément musculaire est enveloppé par une série de cylindres contractiles minuscules juxtaposés entre eux comme les traits parallèles d'un faisceau de javelots. La principale différence existant entre un faisceau musculaire primitif à contraction brusque et la fibre-cellule que nous décrivons consiste en ce que, dans cette dernière, la substance contractile n'est point striée transversalement [1]. » Il résulte clairement des termes mêmes de cette définition, que la cellule musculaire lisse est une *cellule à bâtonnets*, tout comme les nombreuses cellules que nous venons d'étudier. Mais tandis que Krause décrit à ces bâtonnets musculaires une striation fort nette, M. Ranvier les considère, au contraire, comme étant homogènes. Il faudrait, ce nous semble, pour être dans le vrai, adopter une opinion quelque peu intermédiaire. Décrire, en effet, avec Krause une striation correspondante à des *cases* musculaires, par analogie avec la fibre musculaire à mouvements brusques, c'est commettre une hypothèse inacceptable. Nous savons nettement à quoi nous en tenir au sujet des cases de Krause et de Merckel et nous n'avons plus à discuter à nouveau le peu de valeur de théories semblables. Mais le bâton-

[1] RANVIER, *loco citato*, p. 382.

net de la fibre musculaire lisse, comme les bâtonnets cellulaires en général, ne nous paraît pas être homogène dans toute sa masse.

La délicatesse des éléments à considérer, d'une part; d'autre part, la réfringence considérable de leur substance protoplasmique, nous placent dans des conditions d'observation fort difficiles. Dans le bâtonne tmusculaire de la fibre lisse, comme dans un cil vibratile, comme dans le bâtonnet protoplasmique libre, mais d'origine cellulaire, qui constitue le *spermatozoïde*, on chercherait en vain, même aux plus forts grossissements, l'existence de granulations protéiques si, par un artifice de préparation, on ne changeait tout d'abord les propriétés optiques réciproques des deux parties constituantes à considérer: la gangue ou *substance protoplasmique massive*, *engainante*, et la *granulation*.

Tout comme pour le bâtonnet spermatique, le but à remplir est de clarifier suffisamment ou même de détruire plus ou moins la gangue extérieure, afin de rendre évidente la chaîne granuleuse contenue dans son intérieur. La méthode du traitement par la potasse, après coloration à l'éosine (Balzer), que nous avons déjà appliquée aux spermatozoïdes, remplit fort bien le but proposé.

Un intestin de cobaye ou de lapin, après dissociation dans l'alcool au *tiers* (Ranvier), donne des fibres-cellules musculaires isolées que l'on fixe, sur une fine lamelle à recouvrir, par la dessiccation à l'étuve. Après coloration intense à l'éosine, la lamelle est renversée, sur une lame porte-objet, dans une goutte de solution concentrée de potasse; pendant qu'on examine la préparation à un grossissement considérable de 1,500 diamètres tout au moins, on remplace progressivement la solution potassique première par des solutions de plus en plus diluées. On voit, à un moment donné, les cylindres musculaires d'abord homogènes, faire place à un faisceau de *granulations sériées*. La démonstration est évidente, et nous avons dit déjà, à propos du spermatozoïde, qu'il s'agit bien certainement de *granules protéiques* préexistants et primitivement *voilés* dans une *gangue* par trop réfringente.

VII

PHYSIOLOGIE DU PROTOPLASMA ; RAPPORTS ENTRE LA STRUCTURE ET LA CONTRACTILITÉ DE LA CELLULE PROTOPLASMIQUE.

Nous avons rappelé, au début de ce travail, que le protoplasma est à peu près universellement considéré aujourd'hui comme étant amorphe, « car on ne peut appeler structure, la présence de granulations disséminées dans sa masse » (Beaunis). Mais nous avons entrepris aussitôt de démontrer que des granulations, d'une importance secondaire en apparence, existent cependant TOUJOURS dans toute masse protoplasmique, quelles que soient sa nature, sa différenciation et sa fonction, nous efforçant ainsi de justifier le rôle capital que nous semblions leur attribuer.

S'il était un jour prouvé, disions-nous aussi en commençant, que la nature variée de ces granulations moléculaires, que leur arrangement suivant tel ou tel mode déterminé peuvent servir de base à une classification histologique des tissus ; s'il était prouvé enfin qu'un protoplasma complexe comme celui de la fibre musculaire striée, par exemple, est réductible cependant à une substance molle, pâteuse, *gangue* protoplasmique, et à la granulation protéique, tout comme la cellule embryonnaire, on devrait logiquement conclure qu'il existe un rapport constant entre la fonction de l'élément et la nature, la variété, l'arrangement des granulations qui font la partie intégrante de son protoplasma.

Actuellement, si notre but est atteint, d'après tout ce qui précède, nous pouvons admettre que contrairement à l'opinion de la plupart des anatomistes, le protoplasma a une structure réelle et que cette structure a pour base essentielle les rapports réciproques de la *gangue* et des *granulations* protéiques.

S'il est d'ailleurs une loi bien établie de nos jours, en anatomie pathologique, c'est celle qui nous a permis de rejeter définitivement l'hétéromorphisme. Cette conquête moderne est une conséquence toute naturelle d'une autre loi

d'anatomie générale en vertu de laquelle il est admis que tous les éléments adultes dérivent de la cellule embryonnaire, sans hétéromorphisme possible (Remak, Virchow, etc.). On doit reconnaître cependant que tout en admettant cette origine unique de tous les éléments de l'organisme, cette matrice embryonnaire et cellulaire commune, les histologistes décrivent sans difficulté, lorsqu'il s'agit d'un tissu adulte, une complexité de structure dont il est bien difficile d'interpréter l'histogénèse. Comment, par exemple, ainsi que nous l'avons fait remarquer déjà, la case musculaire de Krause et de Merckel, avec son cube interne de nature spongieuse, peut-elle se former aux dépens du protoplasma *amorphe* qui constitue la cellule embryonnaire? Et cependant, combien est brusque le passage de l'état amorphe ou indifférent à cette structure définitive si complexe! Sur une cellule musculaire striée en voie de développement, la striation est absolument nette, complète dans tous ses détails sur une partie de la cellule, alors que la portion voisine n'est simplement que du protoplasma amorphe vaguement granuleux, et cela sans que la moindre phase de transition puisse être observée sur la limite de deux substances si dissemblables.

Le terme de *différenciation* anatomique cache-t-il autre chose que notre ignorance des transitions qui, malgré tous nos efforts, restent si souvent insaisissables. Toutes ces difficultés disparaissent au contraire s'il est prouvé que tous les tissus, même les mieux différenciés, ont essentiellement la structure si élémentaire que nous leur avons attribuée. Nous croyons, en d'autres termes, que la loi d'homœomorphisme doit être poussée jusqu'à ses limites les plus extrêmes, aussi bien en anatomie normale qu'en anatomie pathologique; de sorte que *de même qu'un ovule et la cellule embryonnaire qui en dérive directement n'ont d'autres parties essentielles qu'une gangue homogène, transparente, de forme variable, et des granulations protéiques sphériques, fortement réfringentes; de même aussi, tous les tissus protoplasmiques adultes, même les plus nettement différenciés, ne renferment essentiellement pas d'autres éléments de constitution anatomique que la gangue et les granulations protéiques du*

protoplasma embryonnaire dont ils dérivent[1]. La différenciation anatomique est donc simplement établie par les rapports réciproques et spéciaux à tel ou tel tissu adulte, que les granulations protoplasmiques et la gangue affectent définitivement entre elles.

Poursuivant notre but, nous voudrions enfin nous efforcer de définir les relations étroites qui nous paraissent exister entre la structure et les propriétés contractiles d'un grand nombre de protoplasmas.

Le muscle se contracte; la contraction est même sa fonction essentielle, unique pour ainsi dire, et nous savons, d'autre part, que le mouvement ou contraction brusque est la propriété du tissu musculaire strié. La structure de la cellule musculaire étant considérée, jusqu'à ce jour, comme absolument spéciale, il était fort naturel de conclure que la fonction, c'est-à-dire la contraction brusque était son apanage à peu près exclusif. Le mouvement rapide, sinon brusque, s'observe cependant dans des éléments protoplasmiques autres que la fibre musculaire : les appareils vibratiles, cils, crochets, les pseudopodes d'un certain nombre d'animaux inférieurs, les filaments spermatiques, *certaines espèces de bactéries*, etc., exécutent des mouvements rapides et jusqu'à un certain point comparables à ceux de la fibre musculaire: de sorte qu'on tend de plus en plus, dit Engelmann[2], à consi-

[1] On a pu remarquer que, dans toute cette étude de la substance protoplasmique, nous avons absolument laissé de côté un certain nombre d'éléments tels, par exemple, que les fibres du tissu conjonctif et les fibres élastiques. C'est parce que ces éléments ne sont pas formés, à proprement parler, de protoplasma cellulaire. « En rapprochant les uns des autres, dit M. Ranvier (*Traité technique*, p. 410), les quelques faits que nous venons d'étudier et que nous avons choisis entre beaucoup d'autres parce que leur netteté leur donne une valeur démonstrative, nous sommes conduits à conclure que les faisceaux conjonctifs peuvent se développer sans la participation *directe* des cellules. » De même, la fibre élastique n'est pas une émanation immédiate de la cellule. —Il semble donc y avoir dans l'organisme animal (et même végétal), à côté du *protoplasma* proprement dit, des substances d'ordre secondaire pour ainsi dire, mais qui doivent cependant leur existence à un protoplasma cellulaire préexistant.

Quoi qu'il en soit, nous ne devons nullement rechercher dans ces substances les parties élémentaires essentielles à la constitution d'un véritable protoplasma.

[2] ENGELMANN. Ueber den fasrigen Bau der contractilen Substanzen mit

dérer la propriété de contractilité comme étant liée à une structure fibrillaire ou fasciculée du protoplasma.

Sachant aujourd'hui que la substance fasciculée, qu'elle soit contenue dans une cellule musculaire striée ou dans une cellule épithéliale dite à bâtonnets, est partout formée de cylindres protoplasmiques granuleux, nous devons être plus affirmatif encore, on le comprend, et admettre comme infiniment probables, sinon absolument démontrés, les rapports de la structure fasciculée avec la fonction contractile. Mais nous savons d'autre part qu'une cellule de la lymphe, qu'une amibe, etc., quoique formées de protoplasma *diffus*, c'est-à-dire non fasciculé, sont cependant contractiles. Nous savons aussi que des éléments protoplasmiques, soit *tout à fait* indépendants de leur cellule originelle, comme le spermatozoïde, soit *partiellement* indépendants comme le cil vibratile, le pseudo-pode, ayant enfin la forme de bâtonnets cylindriques ou plus ou moins ovoïdes, possèdent une contractilité *rapide* bien différente du mouvement amiboïde, et se rapprochant au contraire, de la contractilité musculaire. Nous pouvons donc aller plus loin encore et affirmer que la forme cylindroïde ou en bâtonnets du protoplasma ne nous prouve pas simplement sa contractilité: *elle est plus spécialement en rapport avec une forme spéciale de contractilité*, *la contractilité rapide*, quels que soient le sens et le but de la contraction.

Est-ce à dire qu'une cellule épithéliale à bâtonnets, qu'un cil vibratile, etc., doivent se contracter de la même façon qu'une fibrille ou bâtonnet musculaire? Evidemment non. Tous ces bâtonnets contractiles sont construits sur le même type, avec les mêmes éléments essentiels, mais nous n'ignorons pas que l'arrangement réciproque des parties constituantes n'est pas identique.

Les bâtonnets d'une cellule épithéliale, d'une fibre-cellule musculaire lisse, le cil vibratile, etc., ne renferment, à en

besonderer Berücksichtigung der glatten und doppelt schräggestreiften Muskelfasern (*Arch. f. die gesam. Phys.*, XXV, p.538, et *Journal d'Hayem*, t. XX p. 12).

juger par les apparences, qu'une *seule* variété de granulations toutes *égales* entre elles, et superposées à d'égales distances, comme les grains d'un chapelet. Dans un bâtonnet musculaire strié, il y a, au contraire, trois variétés, tout au moins, de granulatious disposées dans un ordre constant, à des distances inégales et bien définies; de sorte que si ces différences dans la constitution anatomique ne nous expliquent nullement, par elles-mêmes, pourquoi elles comportent des variétés de contractilité, elles justifient tout au moins ces variétés dans une même fonction.

Du reste, la cellule musculaire lisse dont les mouvements sont appréciables à nos sens, va nous aider à comprendre la contractilité des éléments fasciculés construits sur le même type. La fibre striée a une contractilité brusque, instantanée pour ainsi dire et l'élément revient aussitôt à l'état de repos s'il ne reçoit une nouvelle incitation. Il n'en est pas de même pour la cellule musculaire lisse; son mouvement est plus lent : les bâtonnets contractiles se contractent peu à peu et reviennent progressivement ensuite à leur état normal ou de relâchement. — En nous basant sur l'*identité* de structure, nous dirons qu'une cellule épithéliale à bâtonnets, qu'un bâtonnet protoplasmique libre quel qu'il soit, doivent posséder de semblables propriétés contractiles; et s'il nous était possible d'étendre à la surface de l'intestin, par exemple, une couche de cellules glandulaires striées du rein, du foie, de la glande mammaire, des glandes salivaires, etc., etc., nous croyons que cet intestin posséderait les mêmes propriétés contractiles que lui communique sa couche de cellules musculaires lisses.

Le but de ces contractions des cellules épithéliales ou viscérales striées nous paraît d'ailleurs facile à comprendre. Ces cellules sont, en effet, tantôt *sécrétoires* et tantôt propres à un canal *excréteur*. Lorsqu'il s'agit d'éléments sécrétoires, une contraction plus ou moins brusque de la cellule rejette bien évidemment en dehors de son protoplasma les matériaux qu'elle a sécrétés ou filtrés. Les contractions des cellules épithéliales d'un canal excréteur sont d'une interprétation plus facile encore. Ces contractions qui sont peut-être succes-

sives et dans un même sens déterminé, tout comme les oscillations des cils vibratiles, aident énormément à la progression des matériaux d'excrétion qui encombreraient le conduit, s'accumuleraient dans les culs-de-sacs et entraveraient bientôt les fonctions des éléments sécréteurs.

Reste à étudier la contractilité du protoplasma non fasciculé, c'est-à-dire *diffus*, c'est-à-dire encore dont les granulations, éparses dans la substance protoplasmique, ne sont rangées dans aucun ordre actuellement appréciable. Ce protoplasma ne peut être dit amorphe : il a une structure incontestable, car il possède les parties essentiellement constituantes d'un élément supérieur, aussi complètement différencié qu'on le suppose, et le *mode* de leurs *rapports réciproques* reste seul à trouver.

La contractilité doit donc être au nombre de ses attributs. Mais elle est ici rudimentaire pour ainsi dire; il ne s'agit que de mouvements d'une lenteur extrême, sans but appréciable, sans direction bien déterminée tout au moins dans l'état actuel de nos connaissances : tel est le mouvement d'une cellule de la lymphe. De plus, grâce à l'isolement ou indépendance de l'élément, grâce aux adhérences que son protoplasma contracte avec les corps solides environnants, ces mouvements lents ou amiboïdes se transforment en mouvements de translation.

Nous avons parlé, enfin, d'une variété de protoplasma qui, dans certaines cellules épithéliales, contient des granulations rangées en séries quoique non renfermées dans une substance fasciculée. C'est une différenciation mieux ébauchée que celle du protoplasma diffus ou simplement granuleux, mais bien inférieure cependant à celle du protoplasma à bâtonnets. Nous fondant sur les faits déjà acquis, nous croyons qu'il s'agit là d'un protoplasma dont les propriétés contractiles tiennent le milieu entre celles qui caractérisent les deux espèces protoplasmiques précédentes : contractilité plus parfaite, dans un but mieux défini, que celle du protoplasma diffus, mais bien inférieure cependant comme puissance et comme résultats à celle du protoplasma fasciculé.

En résumé, les éléments essentiels à la constitution anato-

mique de tout protoplasma, quel qu'il soit, sont une substance molle, pâteuse, que nous appelons la *gangue*, et des *granulations* protéiques, sphériques et de différents volumes.

Le protoplasma d'une cellule, aussi *différenciée* qu'on la suppose, et certes il n'en est pas de plus complexe que la cellule musculaire striée, est réductible, en dernière analyse, à la gangue protoplasmique et à la granulation. C'est donc sur la nature des *rapports réciproques* de ces deux éléments essentiels de constitution qu'est basée la différenciation anatomique, et la loi d'homœomorphisme, tant en anatomie qu'en pathologie, est bien plus absolue qu'on ne pourrait le supposer.

Une des propriétés essentielles du protoplasma est la contractilité. En se basant sur les faits connus, on arrive à définir certains rapports fort évidents entre la structure d'un protoplasma et le degré de perfection de ses propriétés contractiles. On voit de la sorte que le bâtonnet musculaire strié occupe incontestablement le premier rang. Mais il est ensuite une multitude de cellules à bâtonnets construites absolument sur le même type que les bâtonnets de la fibre musculaire lisse : on est conduit de la sorte à supposer que toutes ces cellules doivent être également contractiles.

La contractilité est moins active, plus lente, dans les éléments à granulations sériées, mais renfermées dans une substance *uniforme*, *non* fasciculée.

Enfin le protoplasma diffus, simplement granuleux, ne possède qu'une contractilité très lente, non régularisée, tout au moins à notre connaissance. C'est elle qui constitue le mouvement dit amiboïde. Il est d'ailleurs bien entendu que nous ne prétendons nullement établir un rapport quelconque entre la propriété plus ou moins parfaite de contractilité et la *position physiologique* d'une cellule : une cellule d'ordre tout à fait supérieur par la fonction pouvant n'être formée que de protoplasma diffus. C'est là d'ailleurs une question sur laquelle nous nous proposons de revenir dans une autre circonstance.

Un dernier fait resterait à élucider.

Quelle est donc la nature de ces granulations qui paraissent

jouer un rôle si important dans la substance protoplasmique? S'agirait-il là de simples granules, de coagulations accidentelles de matière inerte et dénuée de vie? Cette supposition nous semble concorder bien mal avec tout ce qui précède. Ne semble-t-il pas évident, au contraire, que c'est la granulation qui, par son volume, par sa position, par ses rapports réciproques, donne à la cellule son *cachet* anatomique? Ne voyons-nous pas, d'autre part, des cellules, fasciculées absolument de la même manière, posséder cependant des propriétés physiologiques bien différentes, nous indiquant ainsi que ces propriétés dépendent non de leur structure, mais de leur *manière de vivre?*

Enfin ne connaissons-nous pas des CELLULES douées absolument des mêmes propriétés optiques, etc., que les granulations protoplasmiques propres aux cellules du règne animal : nous faisons allusion ici, on le comprend, à l'immense groupe des MICROCOCCUS si étudiés de nos jours, et dont l'origine végétale n'est peut-être pas si fort à l'abri de la critique que les recherches actuelles semblent le dire.

En un mot, les faits abondent pour nous encourager à penser, ainsi que Béchamp l'affirme depuis si longtemps déjà, que la granulation protéique du protoplasma est peut-être un élément vivant, une cellule, dont la vie et la fonction régulariseraient et spécifieraient, dans un sens physiologique déterminé, l'être complexe que nous désignons encore sous le nom de cellule simple ou primitive.

EXPLICATION DES FIGURES (PL. XII).

FIG. 1. — Cinq cellules à bâtonnets, telles qu'on les observe dans les tubes contournés et les anses ascendantes de Henle du rein. *A*, noyau d'une cellule dissociée et disparue : tout autour, des fragments de bâtonnets encore adhérents soit au noyau, soit à la paroi du tube, prouvent l'indépendance et l'aspect granuleux de chaque bâtonnet. (Rein de jeune chien ; durcissement par l'alcool, la gomme et l'alcool ; coloration au picro-carminate d'ammoniaque)

FIG. 2. — Cellules striées du foie du chien.
b, rangée de cellules hépatiques entre deux capillaires sanguins.

a, *a*, globules rouges du sang dans l'intérieur de ces capillaires.

c, bâtonnets dont les extrémités sont libres, comme les dents d'un peigne, grâce à la dissolution de leur substance unissante à ce niveau.

Fig. 3. — Cellules cylindriques striées d'un canal biliaire du foie d'un enfant nouveau-né.

Fig. 4. — Cobaye femelle; coupe à travers un conduit galactophore de la mamelle pendant la lactation.

a, *a*, gouttelettes graisseuses adhérant encore aux cellules sécrétoires dans l'intérieur desquelles elles ont été élaborées.

b, *b*, autres gouttelettes de graisse en liberté dans l'intérieur du conduit. La striation est, on le voit, des plus nettes sur toutes les cellules épithéliales.

Fig. 5. — *A*, *B*. Deux fibrilles musculaires simples isolées et extrêmement tendues.

a, *a*, disques épais.

b, *b*, disques minces d'Amici.

c, *c*, disques accessoires. Sur la fibrille *A*, ils sont diffus, à contours mal délimités ; sur la fibrille *B*, ils sont plutôt discoides. (Nous avons fait remarquer déjà que leur véritable forme est sphérique, croyons-nous ; mais leur forme *apparente* est due ici, soit à une déformation par l'excès de tension, soit à des phénomènes de diffraction lumineuse.)

C. Petit faisceau musculaire formé de *deux* fibres et moyennement tendu : la strie d'Amici apparaît sous la forme d'une *seule* granulation à peu près sphérique, comme chacune des *deux* granulations du disque épais.

Toutes ces fibrilles ont été prises dans les masses musculaires d'un avant-bras amputé après un grand traumatisme (hôpital Saint-Antoine, 1876) ; M. Weber, préparateur du cours d'anatomie générale du Collège de France, a bien voulu les dessiner, à chambre claire, à un grossissement de 2,400 diamètres.)

II

SUR LES PERFECTIONNEMENTS LES PLUS RÉCENTS APPORTÉS AUX APPAREILS HÉMOCHROMOMÉTRIQUES ET SUR DEUX NOUVEAUX HÉMOCHROMOMÈTRES,

Par **L. MALASSEZ.**

Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.

DEUXIÈME PARTIE [1].

II

COLORIMÈTRE DUBOSCQ-LAURENT MODIFIÉ.

Les colorimètres Duboscq et Laurent, je le rappelle brièvement, servent à juger la valeur colorimétrique de deux liquides, en mesurant les épaisseurs de couche qu'il faut leur donner pour qu'ils aient l'un et l'autre même intensité de coloration ; connaissant la valeur de l'un, il est facile de calculer

[1] Voir *Archives de Physiologie,* 1882, p. 277.

la valeur de l'autre. Cet instrument se compose de deux cuves à fonds de glace. Dans l'une, est déposé le liquide-étalon, dans l'autre le liquide à examiner. Un miroir incliné, placé au-dessous d'elles, renvoie, à travers le liquide, la lumière du ciel rendue diffuse par un verre dépoli que l'on met en avant de ce miroir. Dans chacune des cuves pénètre un tube fermé par des glaces à ses deux extrémités ; en enfonçant plus ou moins ces tubes, on limite entre leurs fonds et celui des cuves une couche de liquide plus ou moins épaisse, et partant plus ou moins colorée. Ces mouvements sont obtenus au moyen d'un bouton agissant sur une crémaillère. Une échelle millimétrique indique les épaisseurs de couche dans chaque cuve. Pour faciliter la comparaison des intensités de coloration, les rayons colorés provenant de chacune d'elles sont ramenés sur la ligne médiane au moyen de deux prismes à double réflexion totale et vus à travers un diaphragme et un oculaire grossissant ; ils apparaissent alors occupant chacun la moitié d'une même surface circulaire. Pour obtenir l'égalité de teinte, on peut procéder de deux façons : 1° donner au liquide à examiner une épaisseur fixe toujours la même, et faire varier celle du liquide-étalon ; 2° donner, au contraire, au liquide-étalon une épaisseur fixe et faire varier celle du liquide à examiner. Suivant le procédé employé les calculs sont différents : dans le premier cas, la valeur colorimétrique cherchée est, par rapport à celle de l'étalon, proportionnelle à l'épaisseur qu'il a fallu donner à cet étalon; il faut donc multiplier la valeur de l'étalon par l'épaisseur de la couche ; dans le second, au contraire, la valeur est en raison inverse de l'épaisseur qu'il faut donner au liquide à examiner; aussi faut-il diviser la valeur de l'étalon par l'épaisseur de couche.

Ce colorimètre m'a été d'un si grand secours dans mes études colorimétriques que j'ai pensé à l'appliquer aux recherches hématologiques. C'est déjà ce qu'avaient fait Jolyet et Laffont[1] quand ils ont voulu comparer les différences que présentent le pouvoir colorant du sang et sa capacité respiratoire chez des

[1] *Recherches sur la quantité et la capacité respiratoire du sang par la Méthode colorimétrique*. Soc. Biol., 24 mars 1877.

mammifères de même espèce ou d'espèces différentes; mais comme ils pouvaient disposer de grandes quantités de ce liquide, ils n'avaient pas eu besoin de modifier cet appareil. Voulant, au contraire, l'appliquer à des recherches cliniques et expérimentales ne permettant que de très petites prises de sang (la gouttelette que donne une piqûre), il fallait l'approprier à ces nouveaux besoins, diminuer la capacité de la cuve d'analyse; il fallait aussi disposer un étalon de valeur hémoglobique connue, et rendre l'appareil le plus portatif possible. C'est ce qu'a fait M. Laurent sur mes indications.

1° *Etalon.* — Puisque l'on n'est pas encore arrivé à conserver les solutions sanguines, il faut les remplacer par un équivalent. Si cet équivalent était en tous points semblable au sang, on pourrait s'en servir en appliquant le premier procédé indiqué plus haut : c'est-à-dire en donnant à la solution sanguine à examiner une épaisseur constante, et en faisant varier celle de l'étalon, procédé qui a l'avantage de donner des valeurs colorimétriques proportionnelles aux épaisseurs et une graduation en valeur d'hémoglobine régulière. Mais, comme cet équivalent parfait n'existe pas, et que le picrocarminate, qui est la couleur s'en rapprochant le plus jusqu'à présent, ne donne une couleur semblable que pour une intensité donnée, on est forcé d'adopter le second procédé que j'indiquais plus haut, celui que j'ai dû choisir pour mon nouvel hémochromomètre, et qui consiste à prendre un étalon fixe et à faire varier l'épaisseur de la solution sanguine que l'on doit examiner.

Jolyet et Laffont s'étaient servis dans ce but de verres colorés; je ne les ai pas imités, parce que je n'ai pu en trouver dont la couleur m'ait satisfait complètement; j'en aurais trouvé, que j'aurais encore renoncé à ce procédé, dans la crainte que le fabricant ne pût s'en procurer de semblables et surtout parce qu'il n'est pas facile d'avoir ainsi des étalons de valeur colorimétrique constante et voulue. Les verres teintés au moyen du sang, qu'a employés Bizzozero (voyez plus loin), peuvent bien reproduire la couleur du sang, mais leur préparation exige des soins trop spéciaux pour pouvoir être confiée à un constructeur d'instruments; enfin, il serait

bien difficile, plus encore que pour les verres colorés ordinaires, de leur donner exactement une valeur colorimétrique voulue. J'ai donc préféré recourir encore aux solutions picrocarminées; ces solutions sont en effet relativement faciles à établir, et l'on peut leur donner, ainsi que je l'ai montré précédemment (*Arch. physiol.*, 1882, p. 295), la qualité et l'intensité de coloration voulue. Pour les raisons que j'ai dites alors, j'ai choisi comme type une solution au 100e de

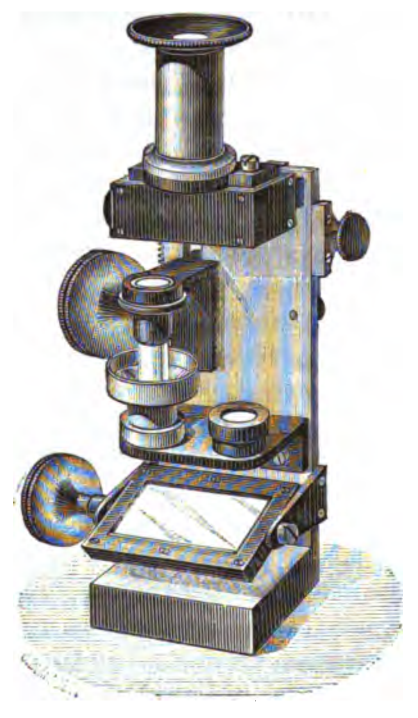


Fig. 4.

sang à 5 0/0 d'hémoglobine vue sous une épaisseur de 5 millimètres. L'étalon est donc exactement le même que celui de mon hémochromomètre modifié ; il est mis à la place de la cuve gauche du colorimètre.

2° *Cuve d'analyse.*—La cuve destinée à recevoir la solution sanguine, ou cuve d'analyse, est formée par un petit tube cylindrique de 10 millimètres de diamètre intérieur, et de

10 millimètres de hauteur. Elle est fermée en bas par une glace et se termine en haut par une partie subitement très évasée destinée à recevoir le trop-plein de liquide quand on enfonce complètement le tube interne. Grâce à ces dispositions, la cuve d'analyse exige moins de 1 centimètre cube de solution sanguine, c'est-à-dire moins de 20 millimètres cubes de sang, même en faisant des solutions au 50e qui sont les plus concentrées que l'on ait à employer; elle peut cependant donner une épaisseur de couche de près de 1 centimètre, ce qui est plus que suffisant.

Le tube interne est un cylindre ayant à peu de chose près comme diamètre extérieur le diamètre intérieur de la cuve d'analyse; il est fermé comme toujours en haut et en bas par des glaces planes. Le mouvement se fait exactement comme dans le colorimètre Laurent, à l'aide d'une crémaillère. Une échelle graduée est entraînée dans ce mouvement et, passant devant un point fixe, indique l'épaisseur de couche obtenue. Lorsque le tube interne est complètement enfoncé et que son fond touche celui de la cuve, le point fixe doit coïncider exactement avec le zéro de l'échelle. Dans le cas où cette coïncidence n'aurait pas lieu, une vis de réglage permet de la rétablir facilement, on conçoit l'importance de ce perfectionnement.

L'*éclairage* se fait au moyen d'un miroir dont la surface a été dépolie, en sorte que les rayons lumineux sont réfléchis et diffusés tout à la fois, ce qui a l'avantage de supprimer la glace dépolie qu'il fallait mettre en avant du miroir.

3° *Table*. — Avec cet appareil, le champ des variations de hauteur est si limité (moins de 10 millimètres), qu'il n'y avait pas à songer à établir une graduation en valeur d'hémoglobine, ainsi que je l'avais fait pour mon appareil modifié: les divisions eussent été trop rapprochées; la graduation millimétrique indiquant les épaisseurs obtenues était seule possible. Il est donc besoin d'une table ou d'une courbe indiquant les valeurs hémoglobiques correspondantes à chaque épaisseur. Cette table ou cette courbe sont faciles à établir sachant que l'étalon reproduit la teinte d'une solution au 100e de sang à 5 0/0 d'hémoglobine, vue sous une épaisseur de 5 millimètres

et que les valeurs hémoglobiques sont en raison inverse des épaisseurs (je les ai précédemmenl données, pages 298-299).

Mode d'emploi.—On commence par incliner la glace et orienter l'appareil, afin d'obtenir un jour bien blanc, d'une intensité suffisante, et bien égal des deux côtés. L'oculaire a été mis au point de façon que la ligne qui sépare les faisceaux colorés soit aussi nette que possible. Avec un mélangeur semblable à celui précédemment décrit, p. 283, on fait une solution sanguine convenable: au 50e, au 100e ou au 200e, et on la dépose dans la cuve d'analyse. Celle-ci étant mise en place, on enfonce complètement le tube afin de voir si le 0 correspond bien au point fixe ; sinon, on règle la position de celui-ci. Puis on cherche à reproduire la teinte étalon en faisant varier l'épaisseur de la solution sanguine et l'on note l'épaisseur obtenue ; il faut avoir grand soin d'éviter la fatigue, et l'on doit recommencer l'examen plusieurs fois de suite afin de prendre une moyenne. Si la solution a été faite au 100e, la table donne d'emblée la quantité d'hémoglobine, exprimée en grammes, comprise dans 100 centimètres cubes de sang ; si la solution a été faite au 50e, il faudra prendre la moitié du chiffre trouvé, et le doubler pour une solution au 200. Il est bien entendu, je le répète encore, puisque la confusion a été faite, que ces valeurs se rapportent à l'hémoglobine de chien, c'est-à-dire que trouvant, par exemple, 14 0/0 dans un sang d'homme, cela veut dire que ce sang a la même intensité de coloration qu'un sang de chien contenant 14 0/0 d'hémoglobine.

Quant à l'*exactitude* de cet instrument, ce que j'ai dit du précédent peut tout aussi bien s'appliquer à celui-ci ; ce ne sont, à vrai dire, que deux solutions parallèles d'un même problème. Il est comme lui très commode et très portatif. Je ne saurais dire lequel des deux est préférable, c'est à la pratique de décider.

III

HÉMOCHROMOMÈTRE DE QUINCKE.

L'hémochromomètre que Quincke a fait connaître[1] en 1878 a pour but de comparer une solution titrée du sang que l'on doit examiner à une échelle colorimétrique composée de vingt tubes thermométriques disposés parallèlement les uns aux autres sur un cadre de carton et qui ont eté remplis de solutions picrocarminées de plus en plus teintées. Chacun d'eux a environ 8 centimètres de long sur 4 à 5 millimètres de large ; ils ont été pris sur un même tube, de façon à ce qu'ils aient autant que possible un même diamètre intérieur. La distance qui les sépare est telle qu'on peut placer entre eux un autre tube de même diamètre. Les solutions picrocarminées présentent des différences de coloration qui correspondent à des différences de richesse en hémoglobine égales à 1,5 0/0 de la richesse normale. Une table indique quelle est pour chaque tube : 1° la richesse en hémoglobine par rapport à la richesse normale ; 2° la richesse en hémoglobine absolue.

La solution sanguine à examiner est placée dans un autre tube de même diamètre et qui sert en même temps à faire cette solution. Il a de 10 à 14 centimètres de long et a été divisé en parties égales, de 5 en 5 millimètres par exemple. A l'aide d'un tube en caoutchouc dont il est muni, on aspire une quantité donnée du sang à examiner, soit une colonne de 5 divisions. La pointe de l'instrument étant essuyée, on aspire de l'eau contenant un peu d'ammoniaque, jusqu'à la division 15, je suppose ; on essuie de nouveau, puis on souffle le tout dans une petite cupule. On aspire et on souffle à plusieurs reprises le mélange, de façon à le rendre bien homogène ; on l'aspire enfin une dernière fois dans le tube. Celui-ci est alors

[1] QUINCKE. *Ein Apparat zur Blutfarbstoffbestimmung, Hæmochromometer.* Berl. Klin. Wochenschrift, 12 août 1878, p. 473.

Quincke, je crois, avait déjà décrit son appareil à une réunion des médecins suisses tenue à Olten en décembre 1877.

fixé au milieu d'une fenêtre percée dans une feuille de carton; puis, le plaçant entre les différents tubes de l'échelle colorimétrique, on cherche quel est celui dont la teinte se rapproche le plus de la sienne. Cette recherche se fait en tenant l'appareil entre le jour et soi. Il suffit alors de se reporter à la table : les chiffres correspondant au numéro du tube indiquent la richesse en hémoglobine du sang examiné.

N'ayant pu me procurer cet appareil, je serai très réservé sur l'appréciation que j'ai à en faire. Il me paraît simple, commode et suffisamment sensible pour les besoins de la clinique et même pour bon nombre d'expériences physiologiques. Je crois cependant devoir faire quelques réserves sur l'exactitude de sa graduation et surtout critiquer le point de départ choisi.

1° Pour que la graduation soit tout à fait exacte, il faudrait que les solutions picrocarminées aient été rigoureusement titrées et que les tubes aient tous exactement le même calibre. Or, s'il est possible, avec un peu de soin, d'arriver à remplir la première de ces conditions, il doit être bien difficile d'arriver à assortir vingt et un tubes de même calibre même en les prenant sur un même tube ; on sait, et leur mode de fabrication l'explique, que les tubes de verre sont loin d'avoir le même diamètre intérieur dans les différents points de leur longueur. Il faudrait savoir si les constructeurs se rapprochent de cette égalité de calibre d'assez près pour que cette cause d'erreur soit négligeable.

2° Quincke prend comme point de départ de sa graduation un sang d'homme ou de chien en état de santé, et il considère un tel sang comme représentant la normale. Mais, ainsi que je l'ai déjà fait remarquer à propos de la richesse globulaire[1], la richesse en hémoglobine normale du sang, chez un individu sain, n'est pas celle d'un autre individu également sain ; elle n'est même pas constante chez un même individu restant cependant en parfait état de santé[2], et les divergences que

[1] *Arch. de Physiol.*, 1880, p. 395.

[2] J'a trouvé sur un même individu sain des oscillations comprises entre 11,5 et 13,4 0/0. *Voy Arch. de Physiol.*, 1877, p. 635 et 637.

l'on peut constater sont assez grandes pour qu'il ne soit pas possible de prendre l'une d'elles comme base de graduation. C'est comme si, voulant graduer un thermomètre, on prenait, pour déterminer le degré 100, le point d'ébullition de la première eau venue à une pression barométrique quelconque ! J'insiste sur ce défaut, parce que nous allons le retrouver dans les appareils de Gowers et de Bizzozero ; parce qu'il n'entache en rien la valeur propre de l'instrument, et qu'il serait très facile de le faire disparaître. Il suffirait en effet d'examiner, non pas un de ces sangs, supposé normal, mais un sang dont on aurait déterminé au préalable la richesse en hémoglobine, et de donner cette valeur en hémoglobine au degré chromométrique trouvé. La valeur de ce degré étant connue, comme d'après la construction de l'instrument on connaît les rapports qui existent entre lui et les autres, il serait facile de calculer pour ceux-ci leurs valeurs respectives en hémoglobine.

IV

HÉMOGLOBINOMÈTRE DE GOWERS.

A la fin de l'année 1878 [1], Gowers a présenté à la Société clinique de Londres un « appareil pour l'évaluation clinique de l'hémoglobuline du sang », appareil qui depuis a été désigné sous le nom de « hémoglobinomètre ». Il sert à diluer le sang qu'on veut examiner jusqu'à ce qu'il ait atteint la teinte d'une solution titrée de sang normal (teinte donnée par une solution de picrocarminate). Par la quantité d'eau ajoutée, on juge du pouvoir colorant du sang examiné et par conséquent de sa richesse en hémoglobine. Ce n'est donc, en somme, qu'une application clinique de la méthode d'Hoppe Seyler modifiée par A. Radjewski.

L'appareil se compose de deux éprouvettes en verre portées sur un pied commun. L'une, l'éprouvette-étalon, est remplie de

[1] Gowers. Apparatus for the clinical estimation of the hœmoglobulin in Blood. *Clinical Society of London*, 13 déc. 1878. Voir, *Medical Times*, 1878, t. II, p. 749.

glycérine picrocarminée, dont la teinte représente celle d'une solution de sang normal au 100°. L'autre, celle où doit se faire l'analyse, est divisée en 100 degrés correspondant chacun à un volume de 20 millimètres cubes. Pour apprécier la richesse hémoglobique d'un sang, on prend, à l'aide d'une pipette graduée, 20 millimètres cubes de ce sang, et on le souffle dans l'éprouvette d'analyse ; on y a déjà mis au préalable un peu d'eau distillée afin que le sang ne se coagule pas. Puis à l'aide d'un compte-gouttes on ajoute de l'eau distillée peu à peu en agitant au fur et à mesure, et l'on cherche ainsi à se rapprocher le plus possible de la teinte étalon. Comme il est très difficile de trouver une différence sensible à l'œil dans une étendue de 6 à 8 divisions, et qu'il est par conséquent impossible de noter le point exact où l'égalité a lieu, Gowers recommande de choisir la division qui se trouve à égale distance de celle où finit la teinte plus foncée et de celle où commence la teinte plus claire. Cette division moyenne donne la richesse en hémoglobine du sang examiné par rapport à celle du sang normal, celle-ci étant représentée par 100. Ainsi, dans un cas d'anémie grave examiné par Gowers, il a suffi, pour obtenir la couleur-étalon, d'ajouter de l'eau jusqu'au 30° degré seulement, ce qui voulait dire que dans ce cas le sang ne contenait que 30 0/0 de la quantité normale d'hémoglobine. Gowers avoue que les résultats ne sont pas d'une exactitude absolue, mais qu'avec un peu d'habitude on arrive à 2 ou 3 0/0 près, ce qui serait certes bien suffisant pour l'observation clinique.

Cet appareil, comme tous ceux où l'on arrive à un effet donné en diluant peu à peu un liquide, a le sérieux inconvénient de ne pas permettre de revenir sur ses pas et de vérifier ses évaluations premières; en sorte qu'il faut, ou se contenter d'un seul examen, ce qui est peu sûr, ou bien prendre une nouvelle quantité de sang et faire une nouvelle analyse, ce qui est peu pratique. Enfin pour les raisons que j'ai dites plus haut à propos de l'appareil de Quincke, il serait indispensable de savoir la valeur réelle en hémoglobine de l'étalon choisi.

V

CHROMO-CYTOMÈTRE DE BIZZOZERO.

Bizzozero, qui avait autrefois participé à l'invention du globulimètre de Mantegazza, a fait construire en 1879 un nouvel appareil destiné également à mesurer le degré d'opacité d'un mélange titré d'eau salée et du sang à examiner, mais permettant en plus de mesurer le degré de coloration d'une solution sanguine donnée. La coloration étant proportionnelle à la quantité de matière colorante contenue dans la solution sanguine, l'opacité étant en raison directe du nombre de corpuscules en suspension dans le mélange sanguin, cet appareil permettrait donc d'apprécier d'une part la richesse en hémoglobine du sang, d'autre part sa richesse globulaire. Aussi Bizzozero lui a-t-il donné le nom de « chromo-cytomètre [1] ».

Dans cet appareil, l'intensité de coloration et le degré d'opacité sont mesurés par les diverses épaisseurs qu'il faut donner à la solution ou au mélange sanguin examiné pour reproduire un effet optique donné : l'imitation d'une teinte-étalon pour la couleur, la disparition d'un point lumineux situé à une distance donnée pour l'opacité.

Le dispositif instrumental adopté pour faire varier les épaisseurs de liquide est le même que celui imaginé autrefois par Donné pour son lactoscope et adopté par Hermann pour son hématoscope (Pflüger, *Arch.*, 1871, p. 209). Qu'on se figure deux petits vases métalliques, deux petits dés à coudre très étroits et assez longs, dont le fond est fermé par une petite glace et qui peuvent entrer l'un dans l'autre, à l'aide d'un pas de vis que le plus petit tube porte à sa surface externe et le plus gros à sa surface interne. On a ainsi, entre les fonds des deux tubes, un espace à surfaces parallèles dont on peut faire

[1] Bizzozero. Il cromo-citometro, nuovo strumento per dosare l'emoglobina del sangue. (*Atti della Reale Academia delle Scienze di Torino*, 11 mai 1879.)

varier l'épaisseur à volonté en vissant ou en dévissant le tube interne dans l'externe.

Le tube interne, qui est plus long que l'externe et le dépasse, porte dans sa partie libre des divisions indiquant l'écartement des deux glaces. Ces divisions sont disposées comme celles qui existent dans beaucoup d'appareils destinés à mesurer exactement les épaisseurs : 1° les unes, perpendiculaires à l'axe des tubes, parallèles à leurs bords par conséquent, sont espacées de 1 millimètre et indiquent les épaisseurs en millimètre, il y en a 7 ; 2° les autres, parallèles à l'axe des tubes, divisent la circonférence en parties égales et donnent les fractions de millimètre. Comme la vis a un pas de 0,5 millimètres et qu'il y a 25 de ces divisions, chacune d'elles équivaut donc à une distance de 1/50 de millimètre, ou de 0,02 millimètres. Donc, autant de divisions transversales, autant de millimètres d'écartement entre les deux glaces ; autant de divisions longitudinales autant de 0,02 millimètre en plus.

La paroi du tube externe est traversée au voisinage de la glace par un petit canal qui met en communication l'intérieur de l'appareil avec un petit réservoir extérieur destiné à recevoir le liquide à examiner. Quand ce réservoir contient du liquide et que le tube intérieur est complètement enfoncé, si on vient à dévisser ce tube, le liquide du réservoir est aspiré et passe dans l'appareil dont il remplit la cavité ; tandis que, si l'on visse, le liquide est refoulé de l'appareil dans le réservoir. L'épaisseur de la couche liquide est donc égale à l'écartement des glaces et nous venons de voir qu'elle peut être mesurée très exactement.

Ajoutons qu'à l'appareil sont annexées des pipettes destinées à faire des mélanges ou des solutions de sang exactement titrées ; il y a une pipette pour la mesure du sang et une autre pour la mesure du liquide de dilution.

1° *Cytomètre.*

Quoique l'appareil de Bizzozero disposé en cytomètre ne puisse servir à mesurer la richesse du sang en hémoglobine, mais seulement la proportion des éléments solides qui y sont

en suspension, quelle que soit du reste leur nature, je dois en parler parce qu'il sert à la graduation du chromomètre.

Pour mesurer la transparence d'un sang donné, on prend 10 millimètres cubes qu'on étend dans 500 millimètres cubes d'un liquide ne dissolvant pas les globules, dans de l'eau salée à 0,75 0/0 par exemple ; on a donc ainsi un mélange au 51°. Le mélange est déposé dans le réservoir, puis on le fait pénétrer dans l'appareil en dévissant le tube interne qui était entré à fond dans le tube externe. Se plaçant alors dans une chambre obscure à 1m,50 d'une bougie, on en regarde la flamme à travers le mélange sanguin, et on fait varier l'épaisseur de la couche liquide en vissant ou en dévissant le tube interne jusqu'à ce qu'on ne voie plus distinctement que les 3/4 supérieurs de la flamme. Ce point qui précède celui où la flamme se voile et disparaît serait facile à déterminer exactement. On note alors l'épaisseur de la couche et, se reportant à une table, on a le degré d'opacité par rapport à la normale.

Pour dresser cette table, Bizzozero s'est contenté d'examiner, de la façon qu'il vient d'être dit, le sang d'un certain nombre de jeunes gens en parfait état de santé ; et ayant constaté que l'épaisseur de couche sanguine nécessaire pour obtenir l'extinction voulue de la flamme était en moyenne de 1,10 millimètre, il a considéré cette moyenne comme représentant l'opacité normale du sang, et l'a représentée par le chiffre 100. Puis, admettant que les degrés d'opacité sont en raison inverse des épaisseurs, il a établi par le calcul le reste de son échelle.

En résumé, le cytomètre de Bizzozero, de même que le lactoscope de Donné, nous donne le degré d'opacité d'un liquide examiné. Je n'ai pas à discuter ici si l'on peut en déduire la proportion des éléments contenus dans le sang, ce qui serait sortir des limites que je me suis tracées. Je tiens seulement à faire remarquer que l'on n'est pas en droit d'en déduire la richesse en hémoglobine, puisque l'opacité est produite par les globules blancs et les globulins, aussi bien que par les globules rouges, puisque ces derniers ne sont nullement semblables les uns aux autres au point de vue de leur contenu en

matière colorante. Si j'insiste sur ce point c'est que, par une singulière contradiction, Bizzozero, tout en reconnaissant le fait, qualifie cependant d'hémoglobiques les valeurs correspondantes à chacun de ses degrés cytométriques ; or, cela peut entraîner à des erreurs considérables[1]. Je ferai remarquer aussi que Bizzozero prend comme point de départ de sa graduation, regarde comme opacité normale du sang l'opacité moyenne du sang chez un certain nombre de jeunes gens en bonne santé ; or, cette valeur n'a certainement pas plus de fixité que la prétendue richesse hémoglobique normale de Quincke et de Gowers; il aurait examiné les mêmes jeunes gens à un autre moment de l'année et dans d'autres conditions d'existence, mais toujours bien portants, qu'il leur aurait trouvé un autre degré cytométrique, et aurait eu ainsi une autre normale.

Bizzozero vante beaucoup la précision de son cytomètre, et la trouve même de beaucoup supérieure à celle de tous les chromomètres, voire même à celle du sien. Quoiqu'il ne soit pas toujours très commode de juger exactement le point précis où apparaît et disparaît la lumière vue à travers le cytomètre, je veux bien admettre que la mesure de degré d'opacité de-

[1] Tizzoni vient justement d'en donner un exemple frappant (*Arch. de Biologie italiennes*, 1882.) Etudiant les modifications du sang consécutives à l'extirpation de la rate, il constate, 24 heures après l'opération, une notable augmentation du degré cytométrique et il en conclut : quoi ? une augmentation de la quantité d'hémoglobine. Et alors, ne pouvant admettre rationnellement qu'il se soit formé des globules rouges dans de telles conditions, il est amené à penser qu'il a dû se produire un ralentissement dans la destruction de ces éléments. Si Tizzoni s'était servi du chromomètre, s'il avait évalué le pouvoir colorant du sang, il aurait vu que ce pouvoir avait diminué, que le sang contenait donc moins de matière colorante, moins d'hémoglobine. Et si, complétant son examen, il avait fait la numération des globules sanguins, il aurait constaté que les globules rouges avaient plus ou moins diminué de nombre ; tandis que les globules blancs avaient au contraire considérablement augmenté, phénomène qui arrive après toute opération ainsi que je l'ai démontré. Et alors, se rappelant l'intéressante expérience de Bizzozero qui consiste à mêler du pus à du sang et montre que ce mélange augmente le degré cytométrique du sang, il aurait tout simplement expliqué l'augmentation du degré cytométrique qu'il avait constatée 24 heures après la splénotomie par une augmentation des globules blancs et non par une augmentation d'hémoglobine.

mande moins de précautions, expose moins aux erreurs personnelles que la mesure de l'intensité de couleur ; cependant je dois dire qu'ayant examiné un même sang avec mon hémochromomètre, puis avec le cytomètre de Bizzozero, j'ai constaté dans la série de mes résultats moins de divergences avec mon appareil qu'avec le sien [1]. Peut-être cela tient-il à ce que j'ai plus d'habitude de l'un que de l'autre, aussi n'insisterai-je pas sur ce point que nous ne sommes, ni lui ni moi, à même de bien apprécier. Du reste, là n'est pas la question ; ces deux appareils ne donnant pas la mesure des mêmes valeurs, ne peuvent se remplacer l'un l'autre ; le cytomètre, n'étant pas apte à mesurer le pouvoir colorant du sang, ne peut remplacer les chromomètres, quels qu'ils soient d'ailleurs.

2° *Chromomètre.*

Pour transformer le cytomètre en chromomètre, il suffit de très légères modifications dans l'appareil. Tout d'abord on ajoute sur le côté du tube extérieur un verre coloré qui doit servir d'étalon. La façon dont le verre a été coloré est vraiment très originale et mérite d'être signalée. Bizzozero fait une solution sanguine composée d'une partie de sang et de dix parties d'eau légèrement alcalinisée avec du carbonate de soude, à laquelle il ajoute ensuite moitié d'une solution tiède de gélatine de Paris. Le mélange étant rendu bien homogène, il en prend 20 millimètres cubes qu'il étale uniformément sur un petit porte-objet circulaire de 1 centimètre de diamètre, puis il laisse dessécher le tout. Cela fait, il dépose sur la mince couche de gélatine sèche et colorée qui en résulte une goutte de vernis Dammar et recouvre le tout d'une lamelle couvre-objet, comme s'il s'agissait d'une préparation microscopique ordinaire. Au bout de quelques jours, le vernis étant desséché, on aurait ainsi un étalon imitant assez exactement la couleur d'une solution fraîche de sang et paraissant se bien conserver.

[1] Dans mon dernier examen comparatif, les résultats ont varié entre 100 et 120 comme limites extrêmes avec le cytomètre, et entre 110 et 120 avec le chromomètre.

Ce verre coloré est monté sur une plaque de cuivre noirci qui se fixe sur le tube externe. On a, de cette façon, à côté l'un de l'autre, d'une part la solution du sang à examiner, et d'autre part l'étalon. Enfin on adapte à l'appareil un petit carton noirci percé de deux orifices qui sert d'écran ; et derrière le tout une glace dépolie qui diffuse la lumière.

Pour mesurer, avec cet appareil, le pouvoir colorant d'un sang et par conséquent sa richesse en hémoglobine, on en fait une solution au 51ᵉ dans de l'eau distillée, solution que l'on dépose dans le réservoir et que l'on fait pénétrer ensuite dans l'appareil comme précédemment. Plaçant alors l'appareil entre le jour et soi, on fait varier l'épaisseur de la couche liquide jusqu'à ce qu'elle reproduise la teinte de l'étalon. Après quoi, on lit quelle est l'épaisseur de couche obtenue et, se reportant à une table, on a la richesse en hémoglobine.

Cette table chromométrique a été établie en partant de cette hypothèse que les valeurs chromométriques et cytométriques d'un sang donné sont l'une et l'autre dans les mêmes rapports avec la normale. Si donc, on examine successivement un même sang avec le cytomètre puis avec le chromomètre, l'on devra donner au degré chromométrique trouvé la même valeur relative qu'au degré cytométrique. Soit, par exemple, un sang qui, pour produire les effets d'opacité et de teinte voulus, exige une épaisseur de 110 au cytomètre et de 140 au chromomètre ; la valeur cytométrique correspondante à une épaisseur de 110 étant égale à 100 d'après la table, la valeur chromométrique correspondante à l'épaisseur de 140 devra être également de 100. La valeur de ce degré étant déterminée, il ne reste plus qu'à calculer la valeur des autres, ce qui est facile sachant que les valeurs en hémoglobine sont en raison inverse des épaisseurs.

A mon avis, il n'y a rien à reprendre à la disposition générale du chromomètre, ni à l'établissement de l'échelle. Mais ce qui me paraît tout à fait répréhensible, c'est le point de départ qui sert à établir la valeur en hémoglobine de l'échelle colorimétrique, c'est cette assimilation que l'on fait entre les degrés cytométriques et chromométriques obtenus en examinant un même sang. Que le degré cytométrique d'un

sang soit de 90 par exemple, ce que l'on dit être les 90 0/0 de l'état normal, peut-on en conclure que le degré chromométrique obtenu en examinant le même sang doive être également les 90 0/0 de la couleur normale? Cette conclusion serait évidemment exacte si le degré cytométrique représentait réellement le degré d'opacité par rapport à la normale, et si le degré d'opacité était capable de donner la mesure de la couleur. Or: 1° je l'ai déjà dit plus haut, il n'existe pas plus une opacité normale la même pour tous les individus, qu'il n'existe une couleur ou une richesse globulaire normale, en sorte que la base choisie se trouve insuffisamment déterminée; 2° on n'est pas en droit de conclure de l'opacité à la couleur, parce que ce sont des valeurs qui ne dépendent pas des mêmes facteurs : l'opacité dépend de la quantité d'éléments en suspension, quels que soient ces éléments d'ailleurs, la couleur dépend uniquement du nombre de globules rouges et de la quantité d'hémoglobine que contient chacun d'eux. Qu'un sang, par exemple, soit très riche en globules blancs tout en contenant le même nombre de globules rouges qu'un autre, et Bizzozero lui-même l'a prouvé, il sera évidemment plus opaque, mais il ne sera certainement pas plus coloré. Je sais bien que chez des individus sains, chez ceux dont on doit prendre le sang pour faire les comparaisons susdites, le nombre des globules blancs et des globulins est en très petit nombre par rapport à celui des globules rouges; néanmoins comme ce nombre varie considérablement, du simple au triple, et comme on n'a pas fait d'expériences pour savoir si ces variations influent ou n'influent pas sur la constance des rapports entre les degrés d'opacité du sang et les intensités de son pouvoir colorant, il faut évidemment rester sur la réserve. Et je répéterai encore ici ce que j'ai dit à propos des appareils de Quincke et de Gowers, le mieux serait de donner aux degrés chromométriques des valeurs absolues en hémoglobine; l'instrument de Bizzozero mérite qu'on se donne cette peine.

---

ectifications.

I. — Dans mon précédent travail sur les diverses méthodes de dosages de l'hémoglobine, j'ai commis une erreur que je tiens à réparer. J'ai attribué à Jakob Worm-Muller une méthode colorimétrique qui ne lui appartient pas ; la méthode dont il s'est servi avait été employée déjà par Panum, J. W.-Muller le dit lui-même au début de son travail.

J'ai commis aussi un oubli, mais volontaire; je n'ai pas décrit la méthode spectro-photométrique de Viévordt, je ne la connaissais alors que par des analyses tout à fait insuffisantes. On sait que, depuis, elle a été perfectionnée par Glan, par Hufner, et tout récemment par Branly. Peut-être n'a-t-on pas suffisamment rendu justice à Govi, qui depuis longtemps avait eu une idée très nette de cette remarquable méthode. Kronecker a aussi inauguré un procédé spectroscopique différent de celui de Preyer et qui a été employé par Lesser. Je ne fais que rappeler ces nouveaux essais, ne voulant pas étendre outre mesure ce mémoire déjà si long et comptant y revenir plus tard.

II. — Dans une note lue à la Société médicale des hôpitaux, le 8 janvier 1877, puis, dans un mémoire paru dans le dernier numéro des *Archives* de 1877, Hayem a avancé que M. Potain et moi, partageant les idées fausses qui régnaient au moment où nous nous sommes occupés de la numération des globules, avions « cru pouvoir mesurer l'intensité de l'aglobulie à l'aide du dénombrement des globules rouges », et qu'avant d'avoir « publié ses premiers résultats sur le dosage de l'hémoglobine par un nouveau procédé clinique, on ne s'était occupé jusqu'alors, dans les nouvelles recherches sur le sang et l'anémie, que de la numération des globules ».

C'est là une erreur. M. Potain n'avait imaginé sa méthode que pour arriver à une méthode colorimétrique. Quant à moi, voici ce que j'écrivais à la fin de l'année 1872, quatre ans avant la première communication de Hayem sur la coloration du sang : « ..... La richesse du sang ne s'évalue pas seulement en comptant le nombre des globules..... Il faudrait pouvoir apprécier la quantité d'hémoglobine comprise dans chaque globule. » (Acad. sc., 2 déc. 1872.) — L'année suivante, rapportant une observation recueillie dans le courant de l'année 1872 à l'hôpital Necker, je disais : « Chez une jeune fille atteinte d'intoxication saturnine, je constate une plus grande coloration du sang que chez une autre affectée de chlorose; dois-je en déduire qu'elle a un plus grand nombre de globules rouges? — Oui, si on applique le principe fondamental de la numération indirecte; or, l'expérience nous prouve le contraire..., la saturnine a moins de globules rouges que la chlorotique...; c'est que, chez la saturnine en question,

les globules étaient plus rouges et plus volumineux que chez la chlorotique... » (*De la numération des globules sanguins.* Paris, Delahaye, p. 6 et suiv.). — Enfin, dans un mémoire paru dans les *Archives de physiologie*, en 1877, après m'être excusé d'avoir insisté tant de fois et depuis si longtemps sur la nécessité d'apprécier la richesse des globules en hémoglobine, après avoir rappelé les travaux de mes prédécesseurs, je dis expressément que mon premier hémochromomètre avait été imaginé en 1872 et mis à l'essai en 1873. Puis, dans un mémoire faisant suite à celui-ci, mais encore paru avant celui où se trouve l'une des assertions précitées, j'expose mes observations de 1873; or, il en est, parmi elles, qui se rapportent à l'homme et constituent autant de témoignages indiscutables qu'il me serait facile d'invoquer, s'il était nécessaire.

Post-scriptum.

Depuis que ce mémoire a été donné à la direction des *Archives*, il a paru un travail très intéressant de M. Lambling [1] sur les méthodes de dosage de l'hémoglobine. Les critiques qu'il adresse aux colorimètres de Quincke, de Bizzozero et au mien (il ne paraît pas avoir eu connaissance de celui de Gowers) s'accordent parfaitement avec les miennes. Je regrette qu'il n'ait pas été à même d'expérimenter mon ancien hémochromomètre : l'exemplaire qu'il a eu à sa disposition avait un prisme étalon trop jaune; ce qui est dû, non pas, comme il le croit, à ce que la couleur s'était altérée, mais à ce qu'elle avait été mal faite. Il a essayé aussi d'approprier le colorimètre Duboscq à la clinique, en rétrécissant les cuves et en déterminant la valeur colorimétrique de l'étalon fixe qu'il avait adopté (c'étaient des verres colorés); mais il ne paraît pas avoir cherché à en assurer la fabrication pour le public.

La partie la plus importante et la plus intéressante du travail de Lambling consiste dans l'exposé des dosages successifs d'hémoglobine qu'il a exécutés sur un même sang, à l'aide des principales méthodes connues. Il a trouvé, avec le dosage par l'oxygène absorbé, un écart moyen dans les résultats de 0,25 centimètres cubes pour 100 centimètres cubes de sang en employant la pompe à mercure, et de 0,20 centimètres cubes en se servant de l'hydrosulfite de soude. Avec le colorimètre Duboscq, l'approximation moyenne a été de 0,25 grammes, toujours pour 100 centimètres cubes de sang. Enfin, la spectrophotométrie lui a donné, avec le procédé Vierordt, 28 grammes par 100 centimètres cubes et, avec celui de Hüfner, un écart moyen presque moitié moindre. Le procédé colorimétrique serait donc moins exact que ce-

[1] *Des procédés de dosage de l'hémoglobine,* Nancy, 1882.



lui de Hüfner et que celui par l'hydrosulfite; mais il vaudrait celui par la pompe à gaz, et serait supérieur à celui de Vierordt.

D'autres expérimentateurs arriveront peut-être à des résultats un peu différents; mais il est probable que la colorimétrie conservera toujours, au point de vue de la précision, un rang très honorable. Et si l'on considère que, tout en réclamant certains soins, cette méthode est cependant la plus simple et n'exige que de très minimes quantités de sang, on sera convaincu qu'elle doit être préférée dans la pratique courante. La spectrophotométrie, qui demande également peu de sang, sera réservée aux cas où il sera nécessaire d'une grande précision, à ceux surtout où l'on devra s'assurer de l'état de la matière colorante du sang, ce qui n'est possible qu'avec cette méthode. Le dosage par la capacité respiratoire, qui exige plus de sang, sera employé quand on voudra juger, non plus la quantité d'hémoglobine, mais son état d'activité physiologique.

III

RECHERCHES SUR LE NOMBRE DES GLOBULES ROUGES DANS LES VAISSEAUX DU FOIE,

Par le Dr R. NICOLAIDES.

Travail du laboratoire d'histologie du Collège de France.

En se basant sur la ressemblance qui existe entre la substance colorante de la bile et l'hématine, on a supposé que les globules rouges du sang se détruisent dans le foie.

Mais la démonstration de cette hypothèse n'a pas été faite d'une manière satisfaisante, car dans la littérature scientifique on ne trouve qu'une seule observation de M. Malassez [1], qui a constaté que les globules rouges étaient moins nombreux dans les veines sus-hépatiques que dans la veine porte.

Quelques années après, Pflüger, faisant l'analyse chimique du sang de la veine porte et de celui des veines sus-hépatiques, y trouva la même quantité d'hémoglobine, même lorsqu'il était recueilli sur des animaux en pleine digestion. De cette analyse, on devrait conclure que le nombre des globules était le même dans le sang des deux veines.

Mais Drosdoff [2], en étudiant de nouveau la question, montra que, si Pflüger n'avait pas trouvé de différence dans le sang des vaisseaux hépatiques, c'est que son procédé était dé-

[1] MALASSEZ. *De la numération des globules rouges du sang.* Thèse doctorat, Paris, 1873.

[2] DROSDOFF. *Vergleichende chemische Analyse des Blutes der Vena portarum und der Vena hepatica.* Zeitschr. f. phys. Chem., v. I, p. 233.

fectueux. Par malheur, les recherches de Drosdoff ne donnent aucun renseignement sur la quantité d'hémoglobine et par suite sur le sort des globules rouges dans le foie.

Dans le but d'élucider cette question, j'ai entrepris de faire la numération des globules rouges dans la veine porte et dans les veines sus-hépatiques. Car j'ai pensé que ce procédé, long et minutieux, m'instruirait sur les changements que subit le sang dans le foie.

Je me suis servi du compte-globules à chambre humide de Malassez et de deux mélangeurs dont j'avais comparé avec soin la capacité et que j'avais reconnu être exactement de même contenance. J'avais choisi des mélangeurs à tube très fin, parce que dans un mélangeur à tube large, la colonne de sang tombe trop facilement et que, comme on craint la coagulation, on se hâte et on aspire trop ou trop peu de sang.

Je me suis efforcé de diminuer autant que possible les causes d'erreur en comptant au moins dix rectangles quadrillés, c'est-à-dire 120 petits carrés, car, de cette manière, on arrive, comme le montre le calcul des probabilités, à restreindre l'erreur dans les limites de 2 à 1,5 pour 100.

De plus (et j'insiste beaucoup sur ce point), j'ai toujours cherché à recueillir le sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques et à faire toutes les opérations préparatoires à la numération des globules dans le même temps et dans les mêmes conditions.

J'ai étendu le sang avec une solution de chlorure de sodium à 3 0/0, car j'ai trouvé que cette solution conservait les globules intacts pendant un temps assez long. J'ai fait les numérations avec un objectif n° 3 de Verick et un n° 5 de Hartnack.

Mes recherches ont porté sur le lapin, le chien et le chat. Mon procédé opératoire consistait à ouvrir largement l'abdomen de l'animal par une incision longitudinale sur la ligne médiane, à laquelle j'ajoutais quelquefois, lorsque je le jugeais nécessaire, une incision transversale le long de la dernière côte droite. Il suffit, pour trouver la veine porte, de soulever un peu le bord du foie et on tombe alors sur un de ses rameaux dont on recueille le sang en le faisant sortir au

moyen d'une piqûre. La difficulté est plus grande pour les veines sus-hépatiques. Si l'animal reste tranquille et ne fait pas de mouvements respiratoires trop profonds, on peut, en faisant une fine piqûre au point où les veines hépatiques abandonnent le foie, recueillir le sang sans aucun mélange; mais si, au contraire, l'animal fait des expirations forcées ou s'il remue, le sang de la veine cave viendra toujours refluer à l'ouverture qui aura été faite aux veines sus-hépatiques. Aussi ai-je fini par adopter un procédé qui m'a donné d'excellents résultats ; il consiste à mettre une serre-fine sur la veine sus-hépatique au point où elle débouche dans la veine cave. Ce procédé très simple empêche complètement le reflux du sang de la veine cave, et toute l'opération peut être faite si rapidement qu'on doit considérer qu'il n'y a pas eu d'évaporation.

Je n'ai pas voulu employer le procédé de Drosdoff, car je pense que, dans le trajet assez long que parcourt le sang dans la sonde, un certain nombre de corpuscules peuvent se détruire.

J'ai examiné le sang d'animaux à jeun et d'animaux en pleine digestion (3 à 4 heures après le repas).

Chez tous les animaux en pleine digestion, j'ai trouvé, lorsque j'étais parvenu à écarter les causes d'erreur (et elles sont fort nombreuses), que le nombre des globules rouges était moindre dans le sang des veines sus-hépatiques que dans celui de la veine porte. Les nombres suivants que j'ai pris parmi 28 expériences le démontrent suffisamment.

1° Lapin :

Veine porte....................	3.210.000
Veine sus-hépatique............	2.430.000
Différence...	780.000

2° Lapin :

Veinesus-porte	5.540.000
Veine sus-hépatique............	3.480.000
Différence...	2.060.000

3° Lapin :

Veine porte....................	5.280.000
Veine sus-hépatique............	4.300.000
Différence...	980.000

4° Chien :

Veine porte....................	5.820.000
Veine sus-hépatique.............	4.140.000
Différence...	1.680.000

5° Chat :

Veine porte....................	8.600.000
Veine sus-hépatique............	7.440.000
Différence...	1.160.000

Ces nombres montrent que, dans le foie, un grand nombre de globules rouges se détruisent.

Il serait difficile, en effet, d'admettre que, par suite d'une circulation plus lente du sang, les globules rouges s'accumulent dans le foie pendant la digestion et puissent ensuite être rendus lentement à la circulation générale. Du reste, on peut objecter de suite à cette hypothèse que le foie n'est pas comme la rate un organe susceptible de dilatation.

Il suffit du reste de réfléchir à quoi conduirait une telle accumulation de globules rouges pour renverser cette hypothèse. Aussi ne reste-t-il qu'à admettre la destruction des globules rouges, qu'on accepte facilement si on considère les fonctions connues du foie et la propriété que possède la bile de détruire les globules rouges, propriété qui joue peut-être ici un rôle.

Après avoir constaté ces faits dans le sang des veines des animaux en pleine digestion, il me restait à savoir si, chez les animaux à jeun, il existe une différence dans le nombre des globules rouges des veines sus-hépatiques et de la veine porte et dans quel sens est cette différence.

Dans ce but, après avoir fait prendre à des chats une abondante nourriture, je les faisais jeûner pendant six jours. Le 6e jour, ou 144 heures après le dernier repas, j'examinais le sang des vaisseaux du foie. Je donne ici le résultat de 2 expériences sur 4 que j'ai faites dans ces conditions.

1° Veine porte	7.180.000
Veine sus-hépatique	6.740.000
Différence...	440.000
2° Veine porte	9.040.000
Veine sus-hépatique	8.500.000
Différence...	540.000

Si on compare ces nombres avec ceux que j'ai obtenus pour le sang des animaux en pleine digestion, on voit que la différence dans le nombre des globules est moins considérable chez les animaux à jeun, sans qu'elle disparaisse toutefois. Est-il permis de conclure de ces résultats que chez les animaux à jeun la destruction des globules rouges diminue? J'avoue que c'est à peine si j'ose le dire, à cause des différences individuelles.

S'il était possible d'examiner le sang d'un animal 3 heures après le dernier repas, puis encore 144 heures après, et si, dans ces conditions, on trouvait deux chiffres très différents, alors et seulement alors, on aurait le droit de dire que, chez les animaux à jeun, la destruction des globules rouges est moins forte que chez les animaux en digestion.

Malheureusement, l'expérience est impossible, et il est inutile d'en expliquer la raison trop évidente.

Mais, en supposant qu'il n'y ait pas eu de différences individuelles chez les animaux qui ont fourni mes deux séries d'expériences, ou que ces différences aient été peu importantes, les résultats que j'ai obtenus sont tout à fait en rapport avec les expériences de Bidder et de Schmidt, qui ont trouvé que, chez les animaux à jeun ayant une fistule biliaire artificielle, la sécrétion de la bile diminue à partir du troisième jour qui suit le dernier repas.

IV

DE QUELQUES FAITS RELATIFS A LA DIGESTION CHEZ LES POISSONS,

par M. **CHARLES RICHET**.

I. — Disposition générale de l'appareil digestif chez les poissons cartilagineux. — II. Acidité des liquides stomacaux. — III. Action du suc gastrique sur l'amidon. — IV. Action du suc gastrique sur les matières albuminoïdes. — V. Action sur la chitine. — VI. Sécrétion gastrique. — VII. Influence de la putréfaction et des matières antifermentescibles. — VIII. Pancréas et son action sur l'amidon, sur les matières albuminoïdes, et sur les matières grasses. — IX. Lymphe et son action sur l'amidon. — X. Foie des poissons cartilagineux — XI. Digestion intestinale. — XII. Foie des crustacés et des mollusques. Son action sur l'amidon.

I

Il y a quelques années, comme j'étudiais les phénomènes de la digestion stomacale chez l'homme, je voulus aussi faire des recherches sur l'estomac des poissons chez lesquels la digestion stomacale est extrêmement active. Je me rendis alors au Havre, et dans un petit réduit dépendant du vieux Musée, je pus faire quelques expériences très rudimentaires.

Les difficultés matérielles qu'on rencontrait alors dans l'étude physiologique des animaux marins n'existent plus aujourd'hui. M. *Bert*, à qui j'avais à cette époque fait part de mes regrets, a employé son influence, si heureuse pour notre science, à créer une station maritime de physiologie, attenant à l'aquarium du Havre, et dépendant de la Faculté des sciences de Paris. Ce laboratoire, qui est dès à présent fort bien organisé, m'a permis de faire, sur la physiologie de la digestion chez les animaux marins, quelques nouvelles expériences qui sont peut-être utiles à la connaissance des phénomènes généraux de la digestion.

Mes recherches ont porté uniquement sur deux genres de poissons cartilagineux des genres Scyllium et Acanthias (*Scyllium catulus* et *Acanthias vulgaris*). Ces poissons sont très abondants dans ces parages. Sur les marchés du Havre on en trouve toujours en grand nombre. Ils sont parfois de très forte taille, et, comme leur chair est peu appétissante, leur prix est fort modique. (Un *Scyllium* de 5 à 6 kilog. ne vaut guère plus de 2 à 3 francs.) En outre, comme leur résistance à l'asphyxie est considérable, il n'est pas rare qu'on les possède vivants, ce qui est une condition très favorable.

L'appareil digestif de ces poissons cartilagineux est extrêmement simple. Un œsophage large et court fait suite à la cavité buccale ; puis vient l'estomac lui-même, qui est d'une extensibilité extrême, et qui ne se distingue guère de l'œsophage que par la coloration plus foncée de la muqueuse et l'épaisseur moins grande des parois. La rate est appendue au cul-de-sac stomacal et se continue sous la forme d'un mince filament accolé au côté de la poche ventriculaire. L'estomac est séparé de l'intestin par un orifice très rétréci que j'ai appelé *détroit pylorique* et qui remonte parallèlement à l'estomac, sur les quatre cinquièmes de sa longueur. Alors ce conduit s'élargit et débouche dans un intestin beaucoup plus large, à parois très épaisses, et dont la membrane interne se replie en forme de spirale qui ralentit le passage des matières à demi digérées. La longueur totale de l'intestin est peu considérable: si la longueur de l'estomac est de 5, celle du détroit pylorique est de 3, et celle de l'intestin (intestin grêle et gros intestin) est de 10. Le pancréas, qui chez les poissons cartilagineux existe, comme chez les vertébrés supérieurs, à l'état de masse glandulaire distincte, se trouve dans un repli du mésentère à la partie supérieure de l'estomac, et son conduit vient déboucher à peu près au point où le détroit pylorique s'élargit pour faire place à l'intestin.

Telle est, exposée d'une manière sommaire, la disposition anatomique des organes digestifs chez les Roussettes et les Squales. On peut maintenant comprendre quel est alors le processus digestif chez ces animaux. Les proies sont avalées sans être mâchées. Elles passent immédiatement, telles qu'elles

sont ingérées, dans l'œsophage (très large), et s'accumulent dans l'estomac qui est très extensible. Là elles sont triturées, acidifiées, peptonisées, ramollies, digérées, finalement en partie absorbées, en partie réduites à l'état de masse molle diffluente. Tant que cet état de liquéfaction n'a pas été obtenu, les aliments ne peuvent passer par le détroit pylorique qui est très étroit, et qui, pendant la vie, par suite de l'énergique resserrement de ses fibres musculaires, est encore plus rétréci que sur l'animal mort. Puis les matières dissoutes s'engagent dans l'intestin, et reçoivent les liquides pancréatiques et hépatiques. Leur cheminement dans l'intestin ne peut être qu'assez lent, par suite de la présence de la lame spirale qui retarde beaucoup leur passage. Quand on presse l'intestin pour faire sortir par l'anus les matières qui sont contenues dans la cavité intestinale, c'est à peine si l'on peut en faire sortir quelques parcelles, encore que la masse soit tout à fait liquide.

Il s'ensuit que, malgré la brièveté du tube digestif, les matières alimentaires y séjournent pendant tout le temps qui est nécessaire à une complète absorption. Le détroit pylorique fait que l'estomac ne donne issue qu'aux substances liquides ou pâteuses. La lame spirale fait que les matières ramollies séjournent longtemps dans l'intestin et peuvent alors être parfaitement digérées et absorbées.

II

Ce sont là des faits anatomiques faciles à vérifier et indiscutables. Au contraire, les faits chimiques sont plus difficiles à établir.

Notons d'abord que les poissons, qui avalent sans les mâcher des proies énormes, doivent, pour que ces proies soient bien digérées, posséder un pouvoir digestif considérable. En outre, comme leur nourriture se compose de poissons, de crustacés et autres animaux à parois tégumentaires épaisses, les sucs digestifs doivent être non seulement riches en pepsine, mais encore riches en acide chlorhydrique. Pour l'acidité, j'ai constaté dans mes premières recherches qu'elle atteint par-

fois 15 grammes de HCl par litre, ce qui est un chiffre bien supérieur à tout ce qui a été constaté pour l'acidité du suc gastrique des mammifères.

Non seulement l'acidité absolue est grande, mais elle est aussi très considérable, par rapport au poids total de l'animal. Ainsi, dans une expérience, un *Scyllium*, pesant 7 kilogrammes, contenait dans son estomac 450 grammes de matières pulpeuses, à demi digérées, dont l'acidité totale répondait à $3^{gr},57$ de HCl, c'est-à-dire environ 0,5 de HCl par kilogramme de l'animal.

III

Une première question assez importante peut être facilement résolue par l'examen du suc gastrique des poissons. On a dit souvent que le suc gastrique contient un ferment diastasique, et que, grâce à ce ferment, pendant leur séjour dans l'estomac, les aliments féculents se transforment en sucre. Mais l'expérience est difficile à faire chez les vertébrés autres que les poissons. En effet, constamment les glandes salivaires déversent dans la cavité buccale, et, par suite, dans l'estomac, de la salive, qui contient, comme on sait, un puissant ferment diastasique. Cette salive peut fort bien contribuer à l'hydratation des matières féculentes qui se trouvent dans l'estomac. Il faut donc, pour être assuré que l'estomac agit ou n'agit pas sur les féculents, faire au préalable la ligature de l'œsophage, de manière à empêcher l'écoulement de salive dans l'estomac. Mais cette opération ne laisse pas que de modifier les conditions biologiques : il est donc préférable d'étudier ce phénomène chez les poissons, lesquels ont des glandes salivaires, ou nulles ou rudimentaires.

Or, il est facile de constater, d'une part, que les liquides gastriques mixtes (sucs de l'estomac mélangés aux peptones et aux aliments) ne contiennent pas de sucre; d'autre part, que le liquide stomacal neutre ou acide n'agit pas sur l'empois d'amidon.



L'expérience peut être réalisée d'une manière démonstrative. On prend, d'une part, un estomac tout entier de Roussette, pesant, je suppose, 200 grammes, et, d'autre part, 0,01 seulement de son pancréas. On met la petite portion du pancréas en contact avec l'empois d'amidon, et, d'autre part, dans un autre flacon l'estomac tout entier avec l'empois d'amidon. Au bout de deux heures, par exemple, le pancréas a hydraté l'amidon, et on peut constater par la liqueur de Fehling qu'il s'est formé une quantité abondante de sucre, alors que nulle parcelle de sucre ne s'est formée dans la liqueur gastrique, que le milieu soit alcalin, neutre ou acide.

Si pendant deux ou trois jours on abandonne à l'étuve un mélange de suc gastrique neutralisé et d'amidon, quelquefois on constate la production de sucre. Mais, dans ce cas, c'est que la liqueur a fermenté et qu'il s'y est développé des organismes inférieurs qui ont certainement été les agents de la transformation de l'amidon en sucre.

Pour s'assurer que le suc gastrique mixte (c'est ainsi que l'on peut appeler le mélange de la sécrétion gastrique avec les aliments à demi digérés) ne contient pas de sucre, il faut précipiter la majeure partie des matières albumineuses dissoutes, ce qui se fait en ajoutant au suc gastrique mixte trois ou quatre fois son volume d'alcool. La partie filtrée est évaporée, et c'est dans le résidu de l'évaporation qu'on recherche le sucre. On trouve toujours des peptones, et des substances qui décolorent et font tourner au violet la liqueur de Fehling; mais il n'y a pas précipitation d'oxyde de cuivre.

Ainsi, voici un premier fait bien établi, c'est que le suc gastrique des poissons cartilagineux n'agit sur l'amidon, ni en milieu acide, ni en milieu neutre, et que les matières dissoutes par le suc gastrique ne contiennent pas de sucre.

Il est assez vraisemblable qu'il en est ainsi chez la plupart des poissons, et même chez les autres vertébrés.

IV

Chez les Squales et les Roussettes, comme chez tous les

autres vertébrés, c'est sur les matières albuminoïdes qu'agit surtout le suc gastrique.

Pour déterminer la mesure de cette action digestive, j'ai fait trois séries d'expériences entreprises avec des albumines diverses. J'ai employé, en effet, tantôt la fibrine du sang, tantôt l'albumine d'œuf, soit cuite, soit non cuite.

La fibrine du sang peut être, après lavage, ramollie et dissoute dans une quantité d'eau contenant 2 grammes de HCl par litre. Si, je suppose, on met 100 grammes de fibrine dans un litre d'eau acide, on aura 0,1 de fibrine par centimètre cube de liquide. On pourra ainsi, sans faire de pesées, et par une mesure volumétrique employer telle quantité de fibrine qu'on désire. Si l'on veut conserver longtemps sans altération la liqueur de fibrine, il faut y ajouter des substances qui entravent la fermentation putride, par exemple, du cyanure de potassium (5 grammes par litre), ou du chloroforme. Grâce à ces substances, la liqueur de fibrine peut se conserver presque indéfiniment.

On peut aussi, d'après la méthode classique, découper de petits cubes dans l'albumine d'œuf coagulée.

J'ai souvent opéré avec l'albumine d'œuf soluble. Cette albumine, dissoute et battue dans trois fois son volume d'eau, donne avec l'acide azotique un précipité abondant, précipité qui n'a pas lieu quand l'albumine a été peptonisée.

Ce procédé de l'albumine crue est très expéditif et très exact. Aussi ne puis-je guère m'expliquer pourquoi il a été abandonné par tant de physiologistes. L'examen seul des vases où se font les digestions artificielles, leur transparence, leur viscosité, donnent des notions précieuses. La coagulation par la chaleur d'abord, puis par l'acide azotique, puis par la chaleur et l'acide azotique ensemble, fournit des renseignements plus complets et plus nuancés que n'en peut donner l'examen de la fibrine quand l'albumine n'est pas digérée. L'acide nitrique en excès la précipite et donne un coagulum jaune (xanthoprotéique). Ce coagulum jaune n'a lieu que quand il y a un grand excès d'acide nitrique. Si donc, dans une albumine peptonisée, on verse quelques gouttes d'acide, nulle couleur jaune ne se manifestera; car l'acide ne sera pas

tout dilué, mais s'il y a des flocons d'albumine, l'excès d'acide nitrique les colorera aussitôt en jaune.

Pour préparer cette albumine d'œuf, voici le procédé que j'ai employé. L'albumine de l'œuf frais est mêlée à 2 fois son poids d'eau, puis à HCl, en quantité telle qu'un centimètre cube de la liqueur contienne 0,01 de HCl.

La solution obtenue ainsi est parfaitement limpide et homogène, et, par des mesures volumétriques, on peut en mettre dans les vases où se font les digestions artificielles des quantités rigoureusement exactes.

Ces trois méthodes (fibrine, albumine cuite, albumine crue) se contrôlent l'une par l'autre.

On sait que certains auteurs, en particulier M. *Krukenberg* [1], ont constaté chez certains poissons l'existence dans la muqueuse stomacale d'une trypsine, autrement dit d'une substance analogue à la trypsine pancréatique, qui digère l'albumine en solution neutre ou faiblement alcaline.

J'ai donc voulu vérifier ce fait, et pour cela j'ai fait digérer, à plusieurs reprises, par du suc gastrique très actif, l'albumine et la fibrine en solution neutre.

Or jamais il n'y a eu, non seulement peptonisation, mais même dissolution de la fibrine. C'est, comme on sait, le premier stade de la digestion. Eh bien, solution neutre, le suc gastrique des poissons n'a jamais effectué cette dissolution, que réalisent très rapidement, en solution acide, des traces de pepsine. Quant à l'albumine, elle n'a pas été attaquée.

Ainsi l'estomac des poissons cartilagineux ne contient ni diastase, ni trypsine.

Si on laisse longtemps la fibrine en solution neutre avec du suc gastrique, la fibrine se putréfie, se dissout; mais précipite toujours par l'acide azotique.

Je rappelle ce résultat que j'avais déjà indiqué dans mes premières recherches sur le suc gastrique, parce qu'on a attribué à la pepsine des propriétés antifermentescibles dont elle est absolument dépourvue. C'est l'acide chlorhydrique, qui, dans le suc gastrique, empêche la putréfaction.

[1] *Untersuchungen aus dem physiol. Institute der Universitat Heidelberg*, 1882, t. II, fasc. 4, p. 396.

M. Krukenberg a aussi constaté qu'il n'y a pas de trypsine dans l'estomac des sélaciens.

Evidemment il contient une substance analogue, mais non identique, à la pepsine des vertébrés supérieurs. Elle présente en effet deux caractères principaux :

1° Elle agit à une température de 20° presque aussi énergiquement qu'à 40°;

2° Elle agit dans des solutions très acides, contenant 10, 15, et même 20 de HCl, mieux que dans des solutions ne contenant que 1 gramme, 1 gr. 5, et 2 grammes de HCl.

Le premier fait est bien connu, et je n'ai pas à y insister.

Quant au second fait, il faudrait pour différencier la pepsine des poissons de la pepsine des mammifères établir que celle-ci est entravée ou ralentie dans son action quand l'acidité du milieu dépasse 5 ou 6 grammes de HCl par litre.

Si l'acidité de la liqueur digestive atteint ou dépasse 25 grammes de HCl par litre, la digestion, au lieu d'être activée, est ralentie.

Mais si l'on prend une même quantité de suc gastrique, et qu'on le fasse agir sur l'albumine dans des solutions contenant 2, 3, 4 grammes, etc., jusqu'à 10 grammes de HCl (par litre), on constate qu l'activité digestive va en augmentant, à mesure que la quantité d'acide est plus considérable. Souvent des liquides gastriques, acidifiés de manière à ce que la liqueur contînt 4 grammes de HCl, m'ont paru inactifs, alors qu'ils redevenaient très actifs quand l'acidité était de 10 grammes de HCl.

D'ailleurs, il est possible que, selon qu'on fasse des digestions d'albumine ou de fibrine, l'influence de l'acidité soit différente. J'ai cru constater que l'albumine se digère mieux que la fibrine dans des milieux très acides.

La mesure de la puissance digestive de la pepsine des poissons est difficile à donner. Je puis cependant indiquer quelques faits qui vont montrer que la muqueuse stomacale des poissons contient, relativement à son poids, une très grande quantité de ferment actif.

5 grammes de suc gastrique mixte peuvent, dans l'espace de trois ou quatre heures, transformer complètement en pep-

tone 6 grammes de fibrine. En prenant 1 gramme de muqueuse stomacale, en la broyant avec de l'eau acidifiée, on a un extrait qui peut peptoniser en 3 ou 4 heures 6 grammes de fibrine. Par conséquent, la muqueuse de l'estomac peptonise, durant un très court espace de temps, six fois son poids de fibrine.

Ces actions peuvent s'opérer à des températures basses, à 12° par exemple.

Avec l'albumine, laquelle est si difficilement digérée par les sucs gastriques des mammifères, on obtient aussi de très bons résultats.

Ainsi en seize heures, 1 gramme de la muqueuse gastrique a parfaitement peptonisé (à froid) 7 grammes d'albumine crue.

La limite de l'activité digestive n'était pas atteinte, car 1 gramme de cette même muqueuse a peptonisé presque complètement pendant le même temps 33 grammes d'albumine crue (à l'étuve à 38°).

Cette muqueuse, desséchée à 40° pendant vingt-quatre heures, perd l'eau dont elle était imprégnée, de sorte que son poids diminue beaucoup, de 80 °/₀ d'après une expérience. Il s'ensuit que 0,2 de cette muqueuse sèche peut dissoudre en seize heures et peptoniser 30 grammes d'albumine environ, soit 1 gramme peut peptoniser 150 grammes d'albumine.

La dessiccation de la muqueuse n'altère pas profondément ses propriétés peptiques. La pulpe stomacale raclée, conservée quelque temps avec un peu d'alcool salicylé, puis desséchée dans l'étuve à 40°, a donné une masse solide douée de propriétés très actives encore.

Par rapport au poids de l'animal on peut admettre (ainsi que me l'ont démontré beaucoup d'expériences) que sur un Squale pesant 1 kilogramme, la raclure de l'estomac donne environ 5 grammes de substance peptique. Ces 5 grammes sont capables de faire la digestion de 150 grammes d'albumine. On peut voir par là qu'un Squale d'un kilogramme peut peptoniser en 24 heures 150 grammes d'albumine, soit plus du sixième de son poids.

D'ailleurs, en pareille matière, des chiffres absolus sont difficiles à donner. C'est par des expériences comparatives et

multipliées qu'on pourra s'assurer que la muqueuse gastrique d'un *Scyllium* ou d'un *Galeus* contient, proportionnellement à son poids, comme au poids total de l'animal, beaucoup plus de pepsine que la muqueuse gastrique d'un porc ou d'un chien.

V

Parmi les substances alimentaires ingérées par les poissons, il faut ranger les crustacés. Or, par le suc gastrique l'enveloppe chitineuse de ces arthropodes est parfaitement digérée. C'est un fait sur lequel MM. *Pouchet* et *Tourneux* ont insisté, et il serait étrange de supposer, comme l'a fait M. *Krukenberg* [1], qu'il s'agit là d'une exception.

Au contraire, c'est le fait normal et régulier, et, quoiqu'il soit difficile de réaliser cette dissolution de la chitine dans des digestions artificielles, il n'en est pas moins vrai que pendant la vie la chitine des crustacés se ramollit et se dissout dans l'estomac des Squales.

Ce fait est assez surprenant, car on connaît la résistance vraiment extraordinaire de cette substance aux actions chimiques.

L'enveloppe tégumentaire des crustacés se compose de calcaire, lequel est dissous par l'acidité de la sécrétion gastrique ; de chitine, qui se dissout aussi, et d'une matière colorante qui est mise en liberté.

Cette matière colorante, qui rougit par les acides, se présente sous la forme d'une huile qui s'amasse en très fines gouttelettes, et qu'on peut extraire en agitant avec l'éther la masse stomacale pulpeuse.

Cette huile, d'un rouge vif, exhale une odeur pénétrante, qui est tout à fait analogue à la bisque d'écrevisse. Peut-être la matière odorante et la matière colorante sont-elles identiques? On pourrait faire des recherches sur ce point. Toujours est-il que cette huile rouge, qui provient des carapaces des crustacés, est soluble dans l'éther; se décompose par

[1] *Loc. cit*, p. 385.

l'ébullition avec l'acide nitrique en dégageant des vapeurs nitreuses, et que, par l'oxydation à l'air, elle se détruit spontanément, en quelques heures, donnant une huile incolore à odeur désagréable.

VI

Les ferments organisés abondent dans les produits de la digestion gastrique chez les mammifères, et ils jouent un rôle important dans les phénomènes digestifs; c'est un point sur lequel j'ai insisté en 1878, et qui est maintenant accepté par la plupart des physiologistes.

Chez les poissons, j'ai constaté aussi la présence de nombreux organismes élémentaires, *Coccus et Micrococcus*, dans l'estomac. Ces microbes extrêmement nombreux sont cependant peu mobiles; et, quand l'estomac est très acide, comme pendant la digestion, il est probable que les actions chimiques qu'ils effectuent sont peu considérables. Mais, si le suc gastrique est neutralisé, comme cela a lieu dans l'intestin, aussitôt ils se développent et pullulent[1].

J'insisterai ici seulement sur ce point. Quelle est l'influence des agents antiseptiques sur la digestion gastrique?

Cette question est d'autant plus intéressante que, pour quelques auteurs, la digestion peptique a été assimilée à une fermentation par des microbes.

Il ne me paraît pas que cette opinion puisse être soutenue. En effet j'ai obtenu des digestions artificielles excellentes dans des milieux contenant des substances antiseptiques :

[1] Des observations récentes que j'ai faites au bord de la Méditerranée sur des poissons marins de petites dimensions, appartenant aux genres *Serranus*, *Julis*, *Scorpœna*, m'ont prouvé que les germes sont moins dans la cavité stomacale que dans le liquide péritonéal qui baigne l'estomac. D'innombrables *bactéries*, *coccus*, *micrococcus*, *torula*, etc., sont appendus aux tuniques extérieures des appendices pyloriques et de l'estomac. Il n'est pas douteux que certains de ces éléments ne passent dans le sang, et en effet dans le sang des poissons on voit, mélangées aux globules, des granulations extrêmement fines, réfringentes, mobiles, tout à fait analogues aux corpuscules-germes. Quelquefois même, on trouve, mais bien plus rarement, des formes bactériennes Je signale seulement ces faits sur lesquels je reviendrai avec plus de détails.

1° Albumine, suc gastrique d'une acidité de 23 grammes de HCl par litre : *bonne digestion.*

2° Albumine, suc gastrique A : *bonne digestion.*

3° Albumine et même suc gastrique avec éther en excès : *assez bonne digestion.*

4° Albumine et même suc gastrique avec chloroforme en excès : *très bonne digestion.*

5° Albumine et suc gastrique B : *assez bonne digestion.*

6° Albumine et même suc gastrique avec éther en excès : *bonne digestion.*

7° Albumine et même suc gastrique avec 5 grammes de cyanure de potassium (par litre) : *assez bonne digestion.*

8° Albumine et même suc gastrique avec chloroforme en excès : *très bonne digestion.*

Il me paraît inutile de multiplier les exemples analogues. En effet, il est démontré que l'acide chlorhydrique à 23 gr. par litre, ou le cyanure de potassium, en solution acide, à 5 grammes par litre, ou le chloroforme en excès, empêchent absolument la fermentation par des microbes. Par conséquent, puisque la digestion peptique peut s'accomplir dans de tels milieux, elle ne saurait être assimilée à une fermentation microbiotique.

A la dissolution de la fibrine dans l'acide chlorhydrique, j'ai ajouté constamment du cyanure de potassium (4 grammes par litre), qui empêchait complètement la putréfaction de la fibrine, mais qui n'entravait en rien sa digestion par le suc gastrique.

Toutefois l'addition de cyanure de potassium a cet inconvénient que ce sel est décomposé par l'acide chlorhydrique, et que l'acide libre est alors de l'acide cyanhydrique, beaucoup moins favorable à la digestion que l'acide chlorhydrique. Il faut donc avoir soin de mettre une quantité de HCl suffisante pour qu'il y en ait un excès dans la liqueur digestive.

Le chloroforme et l'éther (lavé à l'eau et dépourvu d'alcool) sont plus convenables à cette démonstration. Peut-être même faut-il préférer le chloroforme qui se volatilise moins vite que l'éther. Or, des quantités considérables de chloroforme ne

modifient en rien la puissance digestive des liquides gastriques.

VII

Ce qu'il y a de plus intéressant dans l'étude de la digestion gastrique chez les poissons, c'est le mode de formation du suc gastrique. Les expériences qu'on peut faire à cet égard chez les *Scyllium* jettent quelque lumière sur ce phénomène, un des plus obscurs de la physiologie.

Tout d'abord, faisons observer que le suc gastrique n'est fortement acide que pendant la digestion. On l'a constaté depuis bien longtemps chez les mammifères. L'expérience réussit aussi très bien chez les poissons.

Sur une Roussette qui avait vécu dans l'aquarium depuis deux mois, et qui, malade, asphyxiée lentement, n'avait pas pris de nourriture depuis longtemps, j'ai trouvé l'estomac complètement dépourvu d'aliments. Or c'est à peine si le papier de tournesol bleu rougissait légèrement au contact de la muqueuse. Dans la cavité gastrique, le produit de sécrétion était une masse glutineuse, parfaitement transparente, que je ne saurais, pour toutes les apparences extérieures, mieux comparer qu'au corps vitré de l'œil. Cette humeur demi-solide, constituant du suc gastrique absolument pur, était douée d'une activité digestive très médiocre. En effet, 10 grammes ne purent peptoniser de la fibrine acidifiée qu'au bout de 3 fois 24 heures. La muqueuse gastrique raclée, et mise en suspension dans de l'eau, donna aussi des quantités fort médiocres de pepsine active.

D'une manière générale, plus l'estomac est rempli de matières alimentaires, plus l'acidité est considérable, plus est grande la quantité de pepsine contenue dans la muqueuse stomacale. Toutefois, la muqueuse d'un estomac tout à fait vide contient encore une certaine quantité du ferment peptogène.

Chez les mammifères, le suc gastrique qui est sécrété est liquide : mais chez les poissons il ne semble pas qu'il en soit

ainsi. Jamais on ne trouve, à proprement parler, de *liquides* dans l'estomac ; mais seulement des matières alimentaires imprégnées d'une masse mucilagineuse qui n'est autre que le suc gastrique. Exposée à l'air, cette masse, d'abord cohérente, difficilement miscible à l'eau, et impossible à filtrer, change peu à peu de caractères. Elle *se dissout elle-même*, devient de plus en plus liquide, si bien qu'au bout de quelques heures, les matières alimentaires nagent dans un liquide assez abondant, véritable suc gastrique *secondaire*, qui résulte de l'autodigestion du suc gastrique primitif.

Le suc gastrique primitif, qui est sécrété par l'estomac, n'est pas un vrai produit de sécrétion. C'est plutôt le résultat d'une sorte de fonte de la muqueuse stomacale.

En effet, si l'on prend un estomac de Roussette en pleine digestion, c'est à peine si l'on pourra, par le raclage de la membrane interne de l'estomac, obtenir quelques parcelles de la substance grisâtre qui constitue la partie la plus superficielle de la muqueuse. C'est qu'en effet cette couche superficielle s'est désagrégée. Elle s'est détachée de la paroi stomacale pour former le suc gastrique mêlé aux aliments. Le mucus gastrique qui englobe les matières alimentaires a tout à fait le même aspect que la pulpe grisâtre qu'on obtient en raclant la muqueuse.

L'amas pulpeux grisâtre qui résulte du raclage de la membrane interne de l'estomac possède une propriété singulière. Si on le mélange avec dix fois son volume d'eau, par exemple, en l'agitant fortement, la masse se gonfle, emprisonne l'eau, et le tout forme une masse glutineuse, cohérente, non filtrable, et non miscible à l'eau. Il s'agit là d'un véritable mucilage, comme celui qu'on obtient dans certaines préparations pharmaceutiques.

Ce mucilage abandonné à lui-même se dissout très lentement, et même si lentement qu'il se putréfie avant d'être devenu parfaitement liquide.

Mais si l'on y ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique, de manière à donner à toute la liqueur une acidité répondant à 10 grammes de HCl par litre, la dissolution est très rapide. En deux ou trois heures, à la température ordi-

naire, toute la masse s'est liquéfiée et dissoute. Il ne reste plus que quelques rares flocons de matières insolubles, grisâtres, qui tombent au fond du vase. Le reste constitue une masse parfaitement homogène, liquide et miscible à l'eau.

Comme ce fait est assez important, je donnerai le récit d'une expérience faite de cette manière.

Sur un gros squale pesant 5 kil. (l'estomac était à peu près vide), on lave doucement la cavité stomacale, puis on racle la muqueuse. Le raclage donne une masse glutineuse pesant 24 grammes [1]. Quand le raclage est terminé, sans déterminer de rupture vasculaire, on voit à découvert la partie profonde de la muqueuse stomacale, vasculaire, et parsemée de taches ecchymotiques.

La masse glutineuse est alors agitée dans 240 grammes d'eau. Elle forme un magma cohérent, filant, et non miscible à l'eau.

La moitié de ce magma est laissée dans un verre à expérience.

L'autre moitié est acidifiée par l'acide chlorhydrique, de manière à ce que son acidité réponde à 11 grammes de HCl par litre. En moins de trois heures toute la masse se dissout, et il ne reste plus que quelques rares flocons gris insolubles.

La portion non acidifiée reste mucilagineuse.

Le lendemain (24 heures après), la portion non acidifiée s'est dissoute en partie. Mais il reste encore beaucoup de mucilage.

Le surlendemain, presque tout s'est dissous; quoique la dissolution soit moins complète que dans la portion acidifiée. L'odeur de la putréfaction est assez prononcée. Néanmoins, c'est encore un liquide peptique très actif: en effet 5 centimètres cubes (après acidification) transforment en vingt heures à froid 4 grammes d'albumine crue [2].

[1] Ces 24 grammes représentent environ 4 gr. 8 de matière sèche.

[2] Cette dernière expérience montre d'une part que la pepsine ne s'oppose pas à la putréfaction, d'autre part que ce n'est pas la première substance qui disparaît par le fait de la putréfaction, et qu'elle résiste un certain temps aux microbes destructeurs.

Ces 5 centimètres cubes représentent 0,5 de muqueuse humide, et 0,1 de muqueuse sèche.

Voyons maintenant quelles sont les conclusions qui se dégagent de cette expérience.

Nous pouvons supposer qu'au moment où les aliments pénètrent dans l'estomac, sous l'influence de l'excitation de la muqueuse, il se fait, par voie réflexe, une production abondante d'acide chlorhydrique : cet acide va ramollir, gonfler et dissoudre la portion la plus superficielle de la muqueuse. Ainsi sera formé le suc gastrique, résultat de la fonte de la muqueuse par l'action de l'acide chlorhydrique sécrété. Cette hypothèse me paraît rendue vraisemblable par l'expérience précédente que j'ai répétée trois fois et qui m'a trois fois donné le même résultat.

La pepsine existe-t-elle toute formée dans l'estomac? ou bien se produit-elle par suite d'un dédoublement particulier? On sait que M. *Heidenhain* a émis l'opinion qu'il existe une sorte de *propepsine*, substance qui se dédouble en donnant de la véritable pepsine.

Quelques expériences m'ont semblé montrer qu'il en était ainsi.

En effet 10 centimètres cubes de suc gastrique mixte filtré n'ont pas peptonisé 5 grammes de fibrine; tandis que le lendemain une quantité moitié moindre de ce même suc gastrique a peptonisé en quelques heures 5 grammes de fibrine.

Une autre fois, la peptonisation de la fibrine, tout à fait nulle au bout de 24 heures, était complètement achevée le lendemain, comme si le premier jour il n'existait pas de pepsine, alors que le lendemain cette pepsine existait en quantité considérable.

Ce qui m'a paru le mieux démontrer la présence, encore assez hypothétique, de cette propepsine, c'est l'action du cyanure de potassium. Ce sel, quand il est en solution très acide, n'entrave pas la digestion: mais il entrave la transformation de la propepsine en pepsine; de sorte que des liquides digestifs, peu actifs le premier jour, restent définitivement inactifs, quand on les additionne de cyanure de potassium (10 grammes par litre). Au contraire, ils deviennent très actifs, si on les abandonne à eux-mêmes, sans addition de cyanure de potassium. Une fois qu'ils ont acquis leur activité, le cyanure de

potassium ne peut plus entraver leur puissance digestive.

En somme, il me paraît qu'on peut se faire l'idée suivante de la sécrétion du suc gastrique.

La muqueuse gastrique contient dans sa portion superficielle une substance qui par l'action d'un acide peut se dissoudre et donner de la pepsine. Au moment de l'abord des aliments, par une influence nerveuse, l'acide se forme. Il dissout la muqueuse, et dans cette dissolution qui se fait lentement, au fur et à mesure la pepsine se forme par le dédoublement de la propepsine qui y est contenue.

Ce ne sont là malheureusement que des hypothèses; mais elles sont rendues assez vraisemblables par les expériences qui précèdent.

VIII

Chez les Sélaciens et les poissons cartilagineux, le pancréas n'est pas disséminé; mais se présente sous la forme d'une petite glande blanchâtre bien distincte. [1]

Comme on connaît peu de chose de ses propriétés physiologiques dans cette classe, j'ai essayé de comparer ses fonctions avec celles du pancréas des vertébrés supérieurs.

Le pancréas des mammifères agit, comme on le sait depuis les belles expériences de *Claude Bernard*, sur les aliments albuminoïdes, sur les matières amylacées et sur les matières grasses.

Or le pancréas des *Scyllium* et des *Galeus* (car je ne voudrais pas trop généraliser les résultats obtenus) m'a paru dépourvu de toute action sur les matières azotées.

Si l'on prend le pancréas d'un squale, qu'on le broye dans un mortier avec de l'eau et du sable, puis qu'on filtre le mélange, on a une sorte de suc pancréatique artificiel, dépourvu de toute action sur la fibrine.

Ni en solution acide, ni en solution neutre, ni en solution faiblement alcaline, je n'ai pu obtenir la moindre digestion par l'action de ce suc pancréatique artificiel, même quand l'expérience durait quatre jours. Dans les solutions alcalines

[1] Chez un Scyllium de 5 kil., le pancréas pesait 4 gr.,5.

ou neutres, la fibrine restait indissoute; elle se dissolvait à la longue cependant, ce qui paraît dû plutôt à la putréfaction par des ferments organisés qu'à une peptonisation vraie par la trypsine.

En mettant de nombreux fragments du pancréas au contact de la fibrine ou de l'albumine, je suis de même arrivé à un résultat négatif.

Si le pancréas des Scyllium ne contient pas de trypsine, en revanche il possède une diastase dont l'activité est assez notable:

1° Suc pancréatique et empois d'amidon avec traces de cyanure de potassium. Le lendemain, la réaction sucrée est extrêmement nette.

2° Fragments de rate broyée avec de l'eau et empois d'amidon avec traces de cyanure de potassium. Ni le lendemain, ni le surlendemain, il n'y a formation de sucre.

3° Fragments de rate broyée avec de l'eau et empois d'amidon, sans cyanure de potassium. Au bout de deux heures nulle formation de sucre, mais le lendemain la liqueur est putréfiée, et contient des quantités considérables de sucre [1].

Ces expériences servent en quelque sorte de contrôle pour montrer que la saccharification de l'amidon n'est pas produite par tous les tissus, quels qu'ils soient; mais qu'il y a une sorte de spécificité d'action et qu'il faut un ferment particulier pour que la saccharification ait lieu.

Quelques auteurs ont aussi soutenu que tous les liquides animaux peuvent, à la longue, sans qu'il y ait fermentation par des organismes inférieurs, opérer la saccharification de l'empois d'amidon. Il ne me paraît pas que cette opinion soit exacte, puisque le suc gastrique, ainsi que nous l'avons vu plus haut, est dépourvu de toute influence saccharifiante.

4° 0 gr. 2 de pancréas ont transformé en 2 heures à froid (à 15° environ) une grande quantité d'empois d'amidon.

5° A chaud (40°), en moins de quatre minutes un suc pancréatique artificiel a saccharifié l'empois d'amidon.

6° A chaud (40°), en une heure, ce suc pancréatique artifi-

[1] Ni le tissu de la rate, ni le tissu du pancréas ne contiennent de glycose.



ciel a saccharifié l'empois d'amidon, en présence d'un grand excès de cyanure de potassium.

7° Pancréas et amidon cru. Au bout d'une heure, il n'y a pas de sucre. Il en est de même le lendemain et le surlendemain, quoique la liqueur soit mise à l'étuve.

Il y a là une différence, qui mérite d'être notée, entre le pancréas des squales et celui des mammifères [1].

L'action du pancréas sur les graisses m'a paru aussi évidente que son action sur l'empois d'amidon.

Dans trois expériences, j'ai constaté une émulsion presque parfaite, en agitant deux ou trois gouttes d'huile d'olive avec le suc pancréatique artificiel obtenu comme il a été dit précédemment.

En comparant cette émulsion avec celle que donnaient d'autres tissus, comme la rate, on voit bien qu'il y a dans le pancréas une action émulsivante spéciale; car au bout de quelques minutes l'huile surnage quand elle a été agitée avec le tissu de la rate, tandis qu'elle reste pendant plusieurs heures suspendue, à l'état de fines gouttelettes imperceptibles qui rendent la liqueur blanchâtre, quand il s'agit du tissu du pancréas [2].

IX

Ce n'est pas seulement le pancréas qui contient un ferment diastatique. En effet la sérosité péritonéale semble posséder aussi des propriétés saccharifiantes.

En ouvrant l'abdomen d'un squale vivant encore, on trouve que les viscères abdominaux plongent dans un liquide peu abondant, très transparent, qui ne contient pas de sang, quand on le recueille avec précaution.

[1] M. *Krukenberg* dit que chez les squales (*Scyllium* et *Acanthias*) le pancréas contient de la trypsine et non de la diastase. Je ne puis m'expliquer son opinion. En effet, j'ai cru trouver précisément le contraire, c'est-à-dire pas de trypsine, mais de la diastase.

[2] Claude Bernard a constaté sur le pancréas d'une Raie qu'il saccharifiait l'amidon, et qu'il acidifiait les graisses. — *Leçons de physiologie expérimentale*, t. II, p. 483-484.

Ce liquide incolore ne peut guère être assimilé à la lymphe: car l'ébullition ne détermine aucun coagulum; et ni l'acide azotique, ni l'acide acétique ne provoquent de précipité albumineux.

En outre, cette sérosité ne contient pas de sucre.

Dans une expérience, la sérosité péritonéale, additionnée de cyanure de potassium, a saccharifié en seize heures l'empois d'amidon.

Dans une autre expérience, une quantité minime de sérosité, mise au contact d'empois d'amidon, l'a saccharifié en moins de trois heures.

D'autres expériences m'ont donné le même résultat. On doit donc admettre que la sérosité péritonéale a la propriété de saccharifier l'amidon, et qu'elle contient une diastase [1].

X

Le foie des poissons cartilagineux est très chargé de graisse. Il est volumineux relativement au poids de l'animal. Un squale de 3 kil. 5 avait un foie pesant 232 gr., soit 66 grammes de foie par kilogramme de l'animal.

Je n'ai pas recherché l'action du foie ou de la bile sur les aliments; mais j'ai pu vérifier une assertion de *Claude Bernard* [2] relative à la teneur du foie en glycogène et en sucre.

Dans un cas, le foie contenait une forte quantité de sucre, soit 14 gr., 3. par kilogramme de tissu hépatique. Ce chiffre est très voisin des chiffres qu'a trouvés *Claude Bernard* dans le foie des chiens [3] (19-14-17-13-13-18.8-15).

Dans un autre cas, je n'ai trouvé que des traces de sucre et de glycogène.

[1] Je n'ai pas alors recherché la présence de microbes dans cette sérosité. Les observations faites sur les *Serranus*, *Iuli*, *Crenolabrus*, *Labrus*, *Scorpæna*, m'autorisent à supposer qu'il se trouve aussi des microbes dans la sérosité péritonéale des squales, et que c'est aux substances chimiques qu'ils sécrètent qu'est due l'action diastatique de ce liquide.

[2] *Leçons sur les phénomènes de la vie*, t. II, p. 98 *et suiv.*

[3] *Leçons de physiologie expérimentale*, t. I, p. 93.



Dans deux autres cas, je n'ai pu trouver ni sucre, ni glycogène.

Or ces différences s'expliquent par l'état physiologique des poissons que j'ai examinés.

Le *Scyllium* dont le foie contenait du sucre était très vivant encore quand il m'a été apporté. Son cœur battait avec force: et ses mouvements respiratoires étaient réguliers.

Le *Scyllium* dont le foie ne contenait que des traces de glycogène vivait encore; mais le cœur ne battait plus, et les mouvements respiratoires étaient rares, faibles et irréguliers. Évidemment il avait été pêché depuis longtemps, et l'asphyxie à laquelle il avait été soumis durant plusieurs heures, avait déterminé la destruction du glycogène et du sucre hépatique.

Des deux autres *Scylliums* dont le foie ne contenait pas de sucre, l'un était mort; l'autre était très vivant. Mais ce dernier provenait de l'aquarium. Il avait subi une asphyxie lente, dans un milieu respiratoire insuffisant, depuis un mois. D'ailleurs son tube digestif était absolument vide, et son corps était presque exsangue.

Ces faits confirment complètement l'opinion de *Claude Bernard,* d'une part, que le glycogène et le sucre du foie disparaissent très vite après la mort, et même pendant la mort quand elle est lente; d'autre part, que des animaux placés dans un état de misère physiologique ne peuvent plus faire de glycogène.

XI

L'acidité extrême des sucs de l'estomac fait que les liquides intestinaux conservent pendant la digestion encore quelque acidité. Toutefois cette acidité est faible, et dans quelques cas le liquide intestinal est tout à fait neutre. Je ne l'ai jamais trouvé alcalin.

Chez les poissons, par suite de la brièveté extrême du tube intestinal, la digestion intestinale est peu importante. D'ailleurs, il en est ainsi chez la plupart des carnassiers.

A plusieurs reprises, j'ai examiné les produits de la diges-

tion intestinale, masse pulpeuse, blanchâtre, et nullement liquide, et je n'y ai pu trouver traces de sucre.

Il est vraisemblable que le sucre, au fur et à mesure qu'il est formé, est absorbé et disparaît.

L'action des liquides intestinaux sur les matières albuminoïdes m'a paru être tout à fait nulle. Ni en solution acide, ni en solution alcaline, ni en solution neutre, il n'y a peptonisation de la fibrine ou de l'albumine. Ce fait prouve que dans l'intestin la pepsine disparaît. Comment se fait cette disparition? Cette recherche serait importante à poursuivre ; car elle nous renseignerait sur un des points les plus obscurs de l'histoire de la digestion ; c'est-à-dire le sort ultérieur de la pepsine, après que les matières alimentaires à demi chymifiées ont quitté l'estomac.

Sur la plupart des sujets, les matières intestinales broyées avec de l'eau et de l'empois d'amidon n'ont aucune action saccharifiante. Cependant, sur un *Acanthias*, il y a eu rapidement formation de sucre, même en présence d'une quantité notable de cyanure de potassium.

On peut supposer, vu l'activité diastatique du pancréas, que ces matières intestinales contenaient encore du suc pancréatique, qu'en général ce suc pancréatique disparaît rapidement, mais que dans quelques cas on peut encore en retrouver des traces.

XII

Je dirai en terminant quelques mots des propriétés digestives du foie de quelques invertébrés, crustacés (*Carcinus mœnas*) et échinodermes (*Asteria aurantiaca*).

Le foie des crabes ne m'a pas paru contenir de sucre ; mais seulement du glycogène en petite quantité.

Il en est de même du foie des astéries, qui, le premier jour, ne contenait pas de traces de sucre, alors qu'examiné le lendemain, il en contenait d'assez notables quantités, dues probablement à la transformation du glycogène en sucre.

Ni le foie des crabes, ni le foie des astéries, ne m'ont paru

contenir de trypsine, soit en solution alcaline, soit en solution neutre.

Au contraire l'un et l'autre, et surtout le foie des crabes, contiennent un ferment diastatique énergique. Quelques parcelles d'un foie de crabe, mises en contact avec de l'empois d'amidon, l'ont saccharifié à froid, en cinq minutes.

Une transformation analogue, quoique moins rapide, a eu lieu avec le tissu hépatique, si volumineux, des astéries.

Enfin cette saccharification a pu être obtenue, même en présence d'un grand excès de substances antifermentescibles, cyanure de potassium, dans un cas, et chloroforme dans l'autre.

Ainsi le foie des crustacés et des échinodermes contient un ferment diastatique puissant.

Toutes ces expériences mériteraient certes d'être reprises avec plus de détails, de manière à être approfondies. Elles soulèvent de nombreux problèmes bien obscurs encore.

Si je me crois autorisé à les présenter, c'est qu'il m'a paru utile d'indiquer par un exemple, si mauvais qu'il soit, quelles ressources fécondes il y aurait pour la physiologie générale, dans l'étude des animaux marins. Je ne crois pas me faire illusion en disant que l'installation d'une station maritime, comme celle du Havre, sera d'un puissant secours à la physiologie.

V

CONTRIBUTION A LA PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE LA RÉGION CORTICALE DU CERVEAU ET DE LA MOELLE, DANS L'EMPOISONNEMENT PAR L'ALCOOL ÉTHYLIQUE ET L'ESSENCE D'ABSINTHE [1],

Par le Docteur **STANISLAS DANILLO**, de Saint-Pétersbourg.

(Travail du laboratoire de pathologie expérimentale et comparée de M. Vulpian.)

(Suite et fin.)

II

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DE L'ESSENCE D'ABSINTHE.

Lorsqu'on compare les phénomènes convulsifs produits par l'irritation de la région corticale à ceux que l'on observe sous l'influence d'une certaine quantité d'essence d'absinthe, on remarque qu'il existe une certaine analogie dans l'évolution successive des deux périodes toxique et clonique de l'attaque due à ces deux ordres de causes. En se reportant aux recherches de M. *Magnan* (*L. c.*) et à celles des auteurs qui se sont occupés de la physiologie pathologique de l'essence d'absinthe, on remarque aussi *quelquefois*, en dehors des attaques dites épileptiques, des phénomènes de délire. Il ne serait donc pas inutile, avant d'aborder la question de l'influence de

[1] Les résultats de ces recherches ont été communiqués à l'Académie des sciences dans la note présentée par M. Vulpian, le 22 mai (*Comptes rendus de l'Académie des sciences de Paris*, 1882).

l'alcool sur les troubles de la motilité produits par l'essence d'absinthe, de préciser plus nettement le caractère et l'évolution des troubles de motilité volontaire, en même temps que ceux des fonctions psychiques proprement dites, par rapport aux différents degrés de l'intoxication par cette substance administrée à doses variées et dans des conditions préalablement déterminées.

Cette question se pose d'elle-même, surtout si on veut comparer les résultats des recherches de M. *Magnan* (6), de M. *Challand* (*L. c.*), avec ceux auxquels arrive M. *Lancereaux* (20. — Observations faites sur l'homme). Nous citons seulement ces savants, car les différents traités français de pharmacologie et de toxicologie ne présentent que peu de données sur l'influence de l'essence d'absinthe, et ceux qu'on trouve dans la bibliographie allemande ne donnent presque pas d'autres indications que celles qui paraissent empruntées aux auteurs français. Si ces auteurs s'accordent à trouver dans l'action de l'essence d'absinthe deux ordres de phénomènes distincts : 1° phénomènes physiques, 2° phénomènes psychiques ou convulsions et délire ; ils diffèrent singulièrement entre eux sur l'explication des phénomènes physiques observés dans l'empoisonnement par doses variables d'essence d'absinthe.

Ainsi, tandis que M. *Magnan* (*L. c.*) et M. *Challand* (*L. c.*) envisagent l'évolution et la marche de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, chez les animaux, comme complètement analogues à celles d'une attaque d'épilepsie, avec toutes ses périodes nettement prononcées, commençant par le vertige pour se terminer par le coma consécutif, avec relâchement, miction et défécation involontaires, lesquels caractérisent la fin de l'attaque nommée par eux *épileptique*, M. *Lancereaux* (*L. c.*), au contraire, voit chez l'homme, dans les symptômes d'empoisonnement par cette substance, des phénomènes qui rappelleraient plutôt ceux de l'hystérie avec ses convulsions désordonnées ; torsion du tronc, projection du bassin, sensation de constriction à la gorge, oppression de la poitrine, anesthésie, délire, etc.

Les auteurs qui se sont occupés des phénomènes délirants,

sont tous d'accord sur le fait de leur existence. Mais l'ordre et la succession des phénomènes psychiques se rapportant aux troubles de la motilité n'ont pas, je crois, été déterminés.

Et tandis que, d'une part, d'après certaines données expérimentales et des observations cliniques, on constatait l'analogie complète entre une attaque convulsive d'origine absinthique et celle d'une attaque épileptique (*Magnan* et *Challand*); d'autre part, on se refusait à admettre la possibilité d'un tel fait et, guidé par les observations cliniques, on croyait à une attaque due à un syndrome pathologique, complexe par lui-même, comme l'hystérie (*Lancereaux*).

On voit donc qu'au lieu de chercher à mieux préciser les phases de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, on se bornait à les comparer à des syndromes pathologiques complexes. M. *Magnan,* cependant, par des recherches sur des chiens, arrive à cette conclusion : que c'est tout l'axe cérébro-spinal qui prend part à la production d'une attaque convulsive sous l'influence de l'injection d'une certaine quantité d'essence d'absinthe; mais, toutefois, ainsi que les autres auteurs, il se borne à constater l'action convulsivante de cette substance ; quant aux phénomènes délirants, dans deux mémoires (*Archives de physiologie*, 1873, et *Comptes rendus du Congrès international contre l'alcoolisme*, de 1878), il constate seulement ce fait : que le délire apparaît *souvent* à la suite et dans l'intervalle des attaques de convulsions absinthiques dites épileptiques ; ce qui expliquerait, suivant lui, l'apparition du délire prématuré observé chez les buveurs d'absinthe.

Si nous passons maintenant en revue les méthodes de recherches sur les animaux dont MM. *Magnan* et *Challand* (*L. c.*) ont fait usage, nous verrons qu'ils opéraient avec certaines doses injectées dans les veines et dans l'estomac, chez des chiens, des cobayes et des oiseaux. En somme, ces recherches portent principalement sur l'action convulsivante de l'essence d'absinthe, action déjà constatée, du reste, par *Marcé* en 1864 (2). Cependant le rôle des troubles psychiques dans la marche de l'empoisonnement absinthique, le mécanisme de leur apparition dans la série des phénomènes obser-

vés à la suite de cette intoxication, la distinction dans sa marche de périodes isolées et successives, l'influence de la variation des doses sur cette série de phénomènes, présentent certains points intéressants à étudier. Les méthodes de recherches sont aussi fort différentes entre elles, puisqu'on procédait tantôt par injections sous la peau, dans l'estomac, ou dans le sang. La question de l'influence des doses variées sur l'évolution des phénomènes de l'intoxication n'est elle-même que très sommairement abordée par ces auteurs. Ainsi M. *Magnan* (6) étudiant les effets de doses de 2 grammes 5, à 5 grammes, injectées dans l'estomac de deux chiens du poids de 8 à 14 kilogrammes, observe sur ces animaux des attaques convulsives après 25 minutes, attaques qui durent 15 minutes et à la suite desquelles se manifestent des phénomènes d'hallucination. L'influence de l'intoxication a, en résumé, une durée totale de 1 h. 45 m. Dans la série d'expériences sur l'action des doses réitérées, qu'il nomme petites (de $1^{g},08$ à $0^{g},20$ d'essence d'absinthe), sur trois chiens du poids de $11^{k},7$ et 8 kilogrammes, M. *Magnan* arrive à cette conclusion : qu'en répétant ces doses, on observe la dissociation des attaques, lesquelles se terminent par des secousses isolées seulement. Il remarque aussi (*L. c.*, p. 129) qu'à des doses élevées, quand l'intoxication est *entière*, on observe des attaques d'épilepsie avec perte de connaissance et de sensibilité, avec délire dans l'intervalle des attaques. Il reste pourtant à se demander à quel signe on peut reconnaître que l'intoxication est *entière* ou *incomplète ;* car l'auteur ne présente aucune indication permettant de définir ces états. Il en est de même pour la perte de la connaissance et celle de la sensibilité qui ne sont pas non plus démontrées par des moyens de recherches certains; car toute personne qui s'est livrée à des expériences sur des chiens sait que souvent ces animaux, en dehors de toute intoxication narcotisante ou stupéfiante, ne répondent pas, par la manifestation de la douleur, à des opérations assez graves, telles que : ligature des vaisseaux sanguins, incisions de muscles et même trépanation du crâne.

En ce qui touche l'évolution des phénomènes convulsifs,



M. *Magnan* (6) constate qu'après quelques doses réitérées, les attaques se dissocient, mais il ne dit pas si on observe une modification dans la succession des phénomènes, dans leurs durée, forme, intensité, rapidité, etc. On ne peut également rien conclure de ses recherches sur la durée des périodes dont il a constaté l'existence dans la marche de l'intoxication par l'essence d'absinthe, c'est-à-dire sur le rapport mutuel des périodes tonique et clonique.

Les résultats des recherches de M. *Challand* sur l'action de l'essence d'absinthe peuvent être ainsi résumés : après les petites doses, on remarque une période d'excitation avec légers mouvements fibrillaires ; on observe ensuite des secousses et des soubresauts qui font place à la raideur tétanique. On remarque alors une certaine susceptibilité sensorielle, car chaque bruit fait tressaillir l'animal et aggrave les convulsions. Avec les grandes doses, on observe une période prodromique, ensuite des convulsions toniques et cloniques, constituant une attaque d'épilepsie franche. En général, cet auteur divise les phénomènes d'intoxication absinthique en trois périodes : 1° prodromique, 2° convulsive, 3° retour à l'état normal. Les conclusions auxquelles il arrive sont les suivantes : l'essence d'absinthe produit, chez les animaux soumis à son action, des attaques d'épilepsie caractéristiques, accompagnées souvent de troubles intellectuels remarquables. (*L. c.*, p. 57.)

Reprenant donc la question de l'influence de l'essence d'absinthe sur la motilité et les fonctions psychiques chez les animaux, là où l'avaient laissée nos prédécesseurs, nous avons cru utile, avant d'aborder l'étude de l'influence de l'alcool sur les troubles produits par l'action de l'essence d'absinthe, de préciser plus nettement l'évolution des phénomènes des troubles de motilité et ceux des fonctions psychiques qui peuvent être observés dans l'empoisonnement absinthique.

Pour éviter toute confusion et toute explication arbitraire des phénomènes observés, nous nous en sommes tenu à la méthode indiquée dans le livre d'*Hermann* (7) et qui repose sur les principes suivants :

1° Rapporter les résultats obtenus sur une certaine espèce

d'animaux à ceux de cette espèce seulement, et ne pas les généraliser ;

2° Commencer les recherches par l'action des doses faibles ;

3° Savoir que certains phénomènes n'apparaissent qu'après des doses réitérées ;

4° Se rappeler l'action cumulatrice possible des poisons ;

5° Employer toujours le même mode d'introduction de la substance toxique ;

6° Enfin, définir exactement le dosage de cette substance. (*L. c.*, p. 93.)

Suivant ces préceptes, nous avons institué des recherches sur dix chiens, qui ont servi à 28 expériences. Le poids de ces animaux variait de 5 à 30 kilogrammes. Notre étude a porté, tout d'abord, sur l'influence des petites doses d'essence d'absinthe, injectées une seule fois; puis sur l'action de ces petites doses égales réitérées plusieurs fois de suite et à des intervalles variés ; ensuite sur les effets de petites doses réitérées, suivies d'une dose forte, et, enfin, sur les propriétés des grandes doses.

Avant de commencer la description des résultats obtenus, indiquons quelles doses doivent être considérées comme petites ou comme grandes. Les doses d'essence d'absinthe n'excédant pas un centigramme par kilogramme du poids de l'animal peuvent être considérées comme non mortelles et seulement convulsivantes. Les doses de un décigramme doivent être regardées comme fortes, l'injection d'une telle quantité de substance amenant presque toujours la mort dans un bref délai. Les recherches sur la détermination des doses grandes ou petites comprennent douze expériences faites sur 6 chiens du poids de 3 à 15 kilogrammes. Cette série ne rentre pas dans celle dont les résultats sont exposés plus loin.

Les méthodes d'investigation sur la sensibilité et l'excitabilité corticales sont les mêmes que celles employées dans notre étude de l'influence de l'alcool sur les fonctions motrices du cerveau.

Passons maintenant à l'exposé des faits relatifs à l'altéra-

tion de la motilité volontaire et des fonctions psychiques chez les chiens.

A. — Sous l'influence de l'injection dans le sang d'une petite dose d'essence d'absinthe.

Nous constatons avec M. *Magnan* que, sous l'influence de petites doses, on peut enregistrer à l'aide de la méthode graphique deux périodes convulsives bien distinctes, une période tonique et une période clonique qui se suivent. La première, qui précède toujours la période clonique, est beaucoup plus courte que la seconde, et est elle-même précédée de légers frissons avec accélération de la respiration. Dans cette forme d'empoisonnement, on voit aussi apparaître le délire ; mais ce phénomène ne se manifeste pas toujours alors, et il peut survenir soit pendant la période clonique de l'attaque convulsive, soit pendant celle de relâchement qui dure jusqu'à 10 ou 15 minutes. Les animaux, soumis à une dose unique, reviennent à eux complètement après une ou deux heures de repos.

B. — Influence de l'essence d'absinthe à petites doses réitérées.

Si on injecte à un chien de l'essence d'absinthe, par petites doses, toutes les 15 minutes ou toutes les demi-heures, on voit se produire, à la seconde ou à la troisième dose, un état particulier intéressant.

Après l'injection de la première dose, on observe les phénomènes connus de l'attaque convulsive avec ses deux périodes distinctes et successives. A l'injection de la seconde dose, quand l'animal est encore dans un état demi-comateux, on voit l'attaque convulsive changer de caractère ; c'est-à-dire que la période tétanique est beaucoup plus courte et beaucoup moins prononcée. Ainsi le phénomène d'opisthotonos ou de pleurosthotonos gauche ou droit, avec raideur tétanique des muscles du cou, qui s'observe très souvent au début de

l'action de l'essence d'absinthe, fait presque complètement défaut ou n'a qu'une durée de quelques secondes. La période suivante, clonique, est au contraire, très prononcée et très intense. On voit les convulsions envahir graduellement les groupes musculaires avant les extrémités antérieures, passer ensuite sur ceux des extrémités postérieures et de là sur les muscles du tronc et de la face ; enfin l'attaque se généralise et l'animal est secoué par des convulsions générales rythmées qu'on ne peut localiser dans un groupe musculaire ; car elles passent avec une extrême rapidité de l'un à l'autre ; tantôt se localisant dans un ou deux membres, tantôt envahissant les muscles des extrémités et du tronc. Toutefois, il faut remarquer qu'on les observe plus particulièrement dans les muscles extenseurs. Cette attaque a une durée de 10 à 15 secondes, suivie d'un relâchement presque instantané de quelques secondes également, auquel succède une nouvelle attaque de convulsions cloniques sans période tonique prodromique. L'animal semble être alors sous l'influence d'une irritation, qui reste latente pendant un certain temps, pour se manifester de nouveau avec une très grande violence pendant quelques secondes. En examinant alors le tracé myographique de ces mouvements convulsifs, on remarque une différence très prononcée avec celui que donne une petite dose. Ainsi, tandis que le tracé myographique d'une petite dose ressemble à s'y méprendre au tracé d'une attaque convulsive due à une excitation électrique de la zone motrice (voir *fig.* 3.), la ligne des convulsions après deux ou trois injections de petites doses d'essence d'absinthe présente un caractère tout différent ; car, au lieu d'une transition d'une période à une autre avec dissociation des secousses, on voit sur le tracé une ligne presque droite entrecoupée par des intervalles d'oscillations saccadées et rapides avec excursions très hautes, correspondant aux secousses musculaires isolées qui ne se fusionnent pas et passent, sans transition, à l'état de repos, pour donner, après quelques secondes, une nouvelle série de secousses durant à leur tour quelques secondes, ainsi qu'il est facile de s'en assurer en suivant, sur le tracé, l'indication du temps en secondes marquées par le signal Deprez (*fig.* 6). Si l'empoisonne-

ment se prolonge sous l'influence de plusieure petites doses, les intervalles de résolution deviennent de plus en plus longs, la

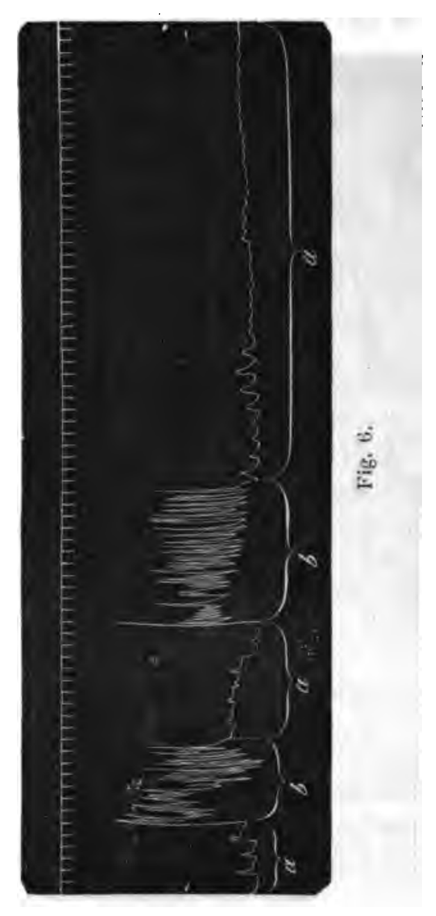


Fig. 6.

hauteur et la fréquence des contractions musculaires diminue (quelquefois une ou deux seulement par seconde) et passent alors presque absolument à la ligne droite (*fig.* 7). A la quatrième et à la cinquième dose, les convulsions cloniques font presque totalement défaut, et l'animal reste dans la résolution. Généralement la mort survient alors assez rapidement, avec phénomènes d'arrêt du cœur, précédant l'abolition de la contractilité musculaire. En répétant ces expériences, mais en pratiquant sur l'animal la respiration artificielle au moins

vingt fois par minute, la marche des phénomènes d'empoisonnement reste toujours la même et ils se succèdent dans le même ordre que précédemment.



Fig. 7.

Quand l'animal se trouve placé sous l'influence de quelques petites doses réitérées (de une à trois au plus, à raison d'un

centigramme par kilogramme de poids), si l'on excite la zone motrice par un courant très faible (100 unités de résistance), avec des interruptions uniques ou multiples de 8 à 16 par seconde, on peut remarquer que cette excitation, au lieu de donner des réponses musculaires dissociées ou fusionnées, mais faibles, donne une attaque convulsive très intense, presque sans période tétanique prodromique. Cette attaque peut se continuer pendant plusieurs minutes et on voit alors l'animal secoué par des convulsions qui, sans se limiter à un groupe musculaire, se propagent avec une extrême rapidité d'une partie à l'autre, se localisant particulièrement dans les muscles extenseurs des extrémités. L'irritation, soit mécanique, soit électrique, du bout central du nerf sciatique donne également lieu à ces phénomènes. Il reste à noter un fait intéressant. On n'ignore pas que la percussion du tendon rotulien, chez le chien de même que chez l'homme, donne lieu à un phénomène désigné sous le nom de réflexe tendineux, ou phénomène du genou, consistant dans la contraction des muscles de la cuisse à la suite d'un choc du tendon rotulien, et connu par les recherches de MM. *Erb*, *Westphal, Tchirieff,* etc. Dans l'empoisonnement absinthique, ce phénomène ne se produit pas seul. La plus légère percussion du tendon rotulien donne non pas la réponse musculaire isolée de la cuisse, mais une véritable attaque convulsive qui se généralise rapidement. L'animal offre alors les symptômes de l'état de *strychnisme*, sur lequel nous n'avons pas à insister.

Pendant la durée de cette période, l'animal répond par une attaque convulsive, non seulement à l'irritation directe mécanique ou électrique de certaines parties du système nerveux central ou périphérique, mais encore à diverses excitations extérieures, telles qu'un bruit, un coup frappé sur la table sur laquelle il est placé. Dans la période de relâchement, après quelques petites doses d'essence d'absinthe, ces phénomènes de perversion de la réflectivité disparaissent presque totalement, et, si on excite la région motrice, même pendant plusieurs secondes, par un courant très fort, sans résistance dans le circuit, avec interruptions de 12 à 20 par seconde, on ne parvient que difficilement à produire des se-

cousses dissociées, mais non une attaque convulsive, même de la plus courte durée. N'ayant pas fait de recherches systématiques sur les modifications de l'excitabilité corticale dans la période de coma consécutive à une attaque convulsive due à l'influence de l'essence d'absinthe, nous nous bornons à indiquer que cette excitabilité semble alors affaiblie, ainsi que la sensibilité douloureuse et la réflectivité. Si l'on excite le bout central du nerf sciatique, soit mécaniquement, soit électriquement, on n'observe plus de troubles de la motilité. Dans ce mode d'empoisonnement, les phénomènes du délire ne se manifestent pas, si l'on continue les injections d'essence d'absinthe avec les mêmes doses pendant la période demi-comateuse qui succède à la période clonique. La mort survient généralement après la quatrième ou cinquième injection, accompagnée des phénomènes respiratoires connus sous le nom de Cheyne-Stockes.

C. — Influence des petites doses d'essence d'absinthe suivies d'une seule dose forte.

Elle peut être résumée ainsi qu'il suit :

Après quelques petites doses répétées 3 à 4 fois de suite, l'animal est dans un état complet de prostration, consécutive aux différentes phases précédemment décrites. Si l'on injecte alors une forte dose, qui ne doit pas être moindre d'un décigramme par kilogramme du poids de l'animal, les phénomènes qui suivent cette injection sont toujours les suivants :

Immédiatement aprês l'opération, on observe une certaine accélération des mouvements respiratoires, des soulèvements plus fréquents et plus amples des parois thoraciques. Cette période est suivie quelquefois d'une crise de vomissements ; puis l'animal se dresse brusquement sur ses pattes antérieures, pousse un hurlement prolongé, le museau élevé, les pupilles dilatées. Il commence à aboyer fortement, fait des tentatives pour mordre, et s'arrête ensuite pendant quelques instants en regardant dans le vide ; les oreilles se dressent, il tourne la tête latéralement et se remet à aboyer et à hurler

violemment en cherchant vaguement à mordre ; les aboiements se transforment ensuite en grognements, l'animal fait des efforts comme pour courir, gratte la table avec les pattes, comme pour écarter quelque chose. Cet état varie en durée de quelques secondes jusqu'à 5 et 6 minutes, puis l'animal s'affaisse tout à coup sur lui-même et reste immobile. Si, pendant cette période délirante, on exerce une forte excitation, mécanique ou électrique, sur le bout central du nerf sciatique mis à nu, l'animal cesse aussitôt d'aboyer ou de chercher à mordre ; il s'arrête, tourne la tête dans la direction de la partie lésée et si l'excitation est assez forte et dure quelques secondes, il essaie de retirer sa patte. Ce fait prouve bien qu'il s'agit là de phénomènes psychiques, dont l'évolution peut être interrompue par l'intervention d'une irritation douloureuse périphérique, car après l'excitation du nerf sciatique dans les mêmes conditions, mais pendant une attaque convulsive d'origine corticale ou toxique à la période tonique et clonique, l'animal pousse un cri de douleur, et les phénomènes se succèdent dans l'ordre connu. *Gliky* (10) entre autres a constaté que, si, pendant l'excitation électrique de la région corticale, on produit une irritation du nerf sciatique, l'attaque convulsive se développe quand même. Le fait que nous venons d'avancer sur la différence des résultats d'une même excitation douloureuse périphérique a donc une certaine analogie avec celui qu'indique *Gliky*. Si on injecte une dose égale à la précédente, quand le chien est de nouveau en état de résolution, on ne voit plus se produire de phénomènes de délire, mais le plus souvent, après une ou deux minutes, l'animal présente une attaque tétanique faible, de quelques secondes de durée. Dans ce cas, le tétanos se manifeste par l'arc de cercle formé par la tête et le tronc et la contraction tétanique a pour siège les muscles du cou, de la nuque et ceux du dos, de sorte que l'animal est en état d'opisthotonos ; on a vu que l'on observe aussi le pleurosthotonos, gauche ou droit. La contracture tétanique disparaît graduellement et l'animal, sans présenter d'autres troubles de motilité, passe directement dans la résolution précédant la mort, qui survient généralement une heure après ce mode d'empoisonnement.

D. — *Influence d'une dose unique très élevée d'essence d'absinthe.*

Si on fait usage d'une dose unique de deux et même de trois décigrammes par kilogramme du poids de l'animal mis en expérience, celui-ci ne répond que par une attaque tétanique suivie d'une période de relâchement très lente, après laquelle il succombe dans un délai de quelques minutes. A plus forte dose encore (4 et 5 décigrammes par kilogramme du poids total), les troubles de la motilité font défaut et l'animal paraît être anesthésié comme après l'injection d'une forte dose d'alcool; on observe seulement pendant quelques secondes une accélération des phénomènes respiratoires précédant la mort de quelques minutes. Si l'on injecte l'essence d'absinthe aux mêmes doses et en pratiquant la respiration artificielle, on n'observe pas alors d'altération notable ni dans la durée, ni dans l'évolution des phénomènes, et la mort survient aussi fatalement que sans son intervention.

Dans toutes les séries d'expériences sur l'action de l'essense d'absinthe, la contractilité musculaire et la réaction neuro-musculaire persistent longtemps après que l'excitabilité corticale et que les phénomènes de réflectivité médullaire ont complètement disparu, comme après l'arrêt du cœur. Pour éviter une longue description, les détails des faits sont mis en évidence par les tracés myographiques des figures 6, 7, 8. Ainsi le tracé 8 démontre, à première vue, que l'influence de la toxicité de l'essence d'absinthe, administrée en une seule dose très élevée, ne produit qu'un seul accès tétanique de faible intensité et de courte durée suivi de relâchement.

Les résultats de nos recherches sur l'action de l'essence d'absinthe chez le chien, dans les conditions que nous venons de décrire, peuvent être formulés de la manière suivante :

Sous l'influence d'une petite dose unique, les troubles de la motilité se manifestent par des convulsions avec deux périodes distinctes et successives, période tétanique et période clonique ; la période tétanique est généralement beaucoup plus courte que la suivante, et la durée totale de ces

deux périodes varie entre 5 et 15 minutes. La seconde période est suivie de celle de relâchement, sujette également à



Fig. 8.

certaines variations de temps et oscillant de 10 à 15 minutes; elle est, en outre, quelquefois suivie d'un accès de délire, mais il ne nous a pas été possible de préciser nettement

quelles sont les conditions qui favorisent ou qui entravent le développement des phénomènes délirants. Enfin, cette petite dose unique n'amène pas la mort, et l'animal, après quelques heures, au plus, de repos, revient complètement à l'état normal.

L'action des petites doses, réitérées à certains intervalles, donne également lieu à une attaque convulsive, mais avec cette différence : qu'à mesure que l'intoxication se prolonge, et si on continue à faire des injections de mêmes doses, la période initiale tétanique disparaît, et chaque nouvelle dose donne lieu seulement à des attaques convulsives cloniques, qui ne se localisent pas exclusivement dans une partie du corps, mais passent d'une partie à une autre, deviennent rythmiques avec des périodes de relâchement entre les périodes convulsives, se dissocient ensuite devenant de plus en plus courtes, pour se terminer par la période de relâchement. Pendant celle-ci, l'excitabilité de la région corticale motrice, ainsi que la réflectivité, présentent non seulement une exagération, mais plutôt une perversion fonctionnelle qui se manifeste par la réapparition des convulsions cloniques consécutives à une irritation même très faible soit directe, soit indirecte, du système nerveux central ou périphérique. Ces petites doses, réitérées plusieurs fois, amènent la mort. La respiration artificielle n'arrête pas plus la marche de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe dans ce cas que dans les suivants.

L'action d'une forte dose, administrée après quelques doses faibles donne toujours lieu à un accès de délire, précédé *quelquefois* d'une période tonique faiblement prononcée. La mort a lieu aussi rapidement que dans la catégorie précédente.

Une seule forte dose donne un accès tétanique de courte durée, accompagné quelquefois de formation de l'arc de cercle. Cette période de tétanos n'est suivie d'aucune autre, et l'animal succombe rapidement, en présentant souvent une rigidité tétanique des muscles.

Enfin, une dose très forte tue rapidement l'animal sans phénomènes convulsifs, et l'action du poison se manifeste

seulement par une crise de vomissements, par l'accélération des mouvements respiratoires et par l'arrêt du cœur.

Pendant toutes ces périodes, l'excitabilité neuro-musculaire et l'excitabilité musculaire proprement dite ne présentent pas d'altérations notables. Quant aux troubles de la sensibilité, on peut remarquer que la réaction douloureuse s'affaiblit à mesure que l'empoisonnement se prolonge en devenant nulle dans la période de coma.

Par conséquent, l'action de l'essence d'absinthe en injections intra-veineuses, chez le chien, présente les périodes suivantes, distinctes et successives :

1° Période du tétanos; 2° période des convulsions cloniques; 3° période des mouvements choréiformes; 4° période du délire; et 5° période du relâchement. A la rigueur, la période des convulsions cloniques et celle des mouvements choréiformes pourraient ne pas être séparées l'une de l'autre, mais comme elles présentent certains caractères qui sont propres à chacune d'elles, nous pensons qu'il est préférable de les diviser. La période à laquelle nous avons donné le nom de choréiforme est particulièrement caractérisée par de grands mouvements spontanés, désordonnés, quant au lieu de leur apparition, mais rythmées, quant au temps. Dans la période clonique proprement dite, les convulsions envahissent une partie du corps après l'autre et se généralisent enfin pour disparaître successivement et non pas ensemble, comme on l'observe dans la période choréiforme, mais en devenant graduellement de plus en plus faibles et se bornant, à la fin, à quelques groupes musculaires avant de cesser complètement. Il existe encore une différence sensible entre ces deux périodes; elle touche principalement les phénomènes de réflectivité médullaire. En effet, comme nous l'avons énoncé, l'irritation du bout central du nerf sciatique pendant une attaque de convulsions soit toniques, soit cloniques, ne les arrête pas, mais ne les aggrave pas non plus. Au contraire, pendant la période intermédiaire des secousses dissociées, cette excitation, faite dans les mêmes conditions, produit une nouvelle attaque convulsive violente. De même, la percussion du tendon rotulien, qui reste sans effet pendant la période des convulsions cloni-

ques, amène, pendant la période, dite choréiforme, le même phénomène que l'irritation du bout central du nerf sciatique.

Si nous comparons maintenant les effets de l'action de l'essence d'absinthe à ceux d'une autre substance convulsivante, la strychnine, nous trouvons qu'il existe une grande analogie entre ces deux toxiques en ce qui peut s'appliquer aux troubles de la motilité dus à leur influence sur le système nerveux central et périphérique. Ainsi, M. *Vulpian,* dans ses leçons sur l'action de la strychnine (16), dit que (*L. c.*, *p.* 133-134) l'action de la strychnine se manifeste avant tout par une anxiété prononcée, ensuite par des frissons, accélération de la respiration; puis apparaît la période du tétanos (souvent avec opisthotonos); l'accès entier se constitue de plusieurs attaques de convulsions tétaniques. On observe une excitabilité réflexe exagérée à toutes les irritations. Il dit également que l'irritation par la strychnine porte surtout sur l'axe bulbo-spinal. Quant à l'action de l'essence d'absinthe, les recherches de M. *Magnan* indiquent nettement que tout l'axe cérébro-spinal prend part à la production des phénomènes d'empoisonnement par cette substance (6). Quant à nous, nous pouvons ajouter que si l'on fait une coupe transversale, passant à travers toute l'épaisseur des deux hémisphères cérébraux, en arrière des couches optiques, et si l'on injecte ensuite une forte dose d'essence d'absinthe à un chien, l'accès tétanique apparaît semblable à celui qui est provoqué sur un animal sans lésion. Ce fait vient à l'appui des données émises par M. *Magnan*, car il démontre, d'une façon différente, l'influence du bulbe et des autres parties de l'axe spinal dans la production de l'attaque convulsive.

Les phénomènes d'exagération, ou plutôt de perversion de la réflectivité médullaire, qui sont si manifestes dans l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, ont aussi leur analogie dans ceux qui s'observent dans le strychnisme, surtout si on veut comparer les faits que nous avons observés avec les conclusions données par M. *Vulpian* (*L. c.*, *p.* 146) : ..... Chez un animal strychnisé, il y a autre chose qu'une simple exaltation des aptitudes fonctionnelles de la moelle épinière. Il y a là, en même temps qu'une exagération

de l'impressionnabilité de la moelle, une perversion morbide du fonctionnement. Les excitations provenant de tel ou tel point du corps, au lieu de se propager en certain sens dans la moelle, se dispersent immédiatement dans toute l'étendue de la substance grise et donnent lieu à des réactions d'ensemble toujours les mêmes, et dont la forme et la direction ne sont régies que par la puissance prédominante de certains groupes musculaires...

Ce fait, pour l'essence d'absinthe, est très nettement démontré par l'expérience de la percussion du tendon rotulien énoncée plus haut, et il prouve la justesse de l'explication de M. *Vulpian*, non seulement pour la strychnine, mais aussi pour l'essence d'absinthe.

Si on voulait comparer les résultats de nos recherches à ceux auxquels a été conduit M. *Ch. Richet*, dans ses expériences sur l'action de la strychnine chez les mammifères, à des doses très élevées (18), on verrait encore que l'analogie entre ces deux substances est considérable, en remarquant toutefois que la période délirante fait défaut dans l'empoisonnement par la strychnine. Il est encore une différence à noter ; c'est que, sous l'influence de l'essence d'absinthe, la réaction neuro-musculaire persiste longtemps encore après l'arrêt du cœur et la mort du système nerveux central ; tandis que, sous l'influence de la strychnine, à dose très élevée, la réaction neuro-musculaire est complètement abolie. Peut-être qu'en faisant l'injection d'essence d'absinthe dans le bout périphérique de l'artère d'un membre, on arriverait ainsi aux résultats indiqués par M. *Vulpian* pour la strychnine, mais n'ayant pas fait cette expérience, nous nous bornons à émettre cette supposition.

Limitant nos expériences à l'étude des troubles de motilité et à l'évolution du délire dans l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, et ne présentant pas d'observations personnelles sur les troubles vasculaires observés sous l'influence de l'empoisonnement par cette substance, nous remarquerons seulement que si l'on compare les tracés graphiques des troubles vasculaires, dus à l'influence absinthique, et recueillis par M. *Magnan* (13) à ceux que donne M. *Stacchini* (17)

dans ses recherches sur l'antagonisme de l'alcool et de la strychnine, on trouve une analogie frappante entre les résultats graphiques de ces deux auteurs.

La marche de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, son évolution par périodes distinctes et successives ainsi que l'analogie de son action avec celle de la strychnine étant ainsi établies, croyons-nous, il convient d'aborder l'explication de l'évolution des troubles physiques et psychiques que nous avons observés.

L'essence d'absinthe, même à faible dose, influe sur tout l'axe cérébro-spinal; mais, cependant, *le délire n'apparaît jamais immédiatement* sous l'influence d'une dose, même très forte, si cette dose n'est pas précédée d'autres doses faibles; en outre, l'ablation des hémisphères n'empêche pas l'apparition des convulsions. Il est donc démontré que c'est au bulbe et à la moelle que revient le rôle principal dans l'évolution de l'attaque convulsive. Cette attaque, très intense après la première dose, change de caractère après l'injection de doses successives. Les secousses se dissocient, et, même avec des doses croissantes, on n'arrive pas à provoquer des convulsions aussi intenses qu'au début. La réflectivité exagérée et pervertie pendant les premières périodes de l'empoisonnement, s'affaiblit ensuite et disparaît complètement. Ce fait prouve que la moelle est épuisée par l'action de l'agent toxique. L'apparition d'un accès de délire, souvent très violent, survenant alors sous l'influence d'une forte dose consécutive à des doses faibles, sans être précédée de l'attaque de convulsion tétanique, qui s'observe ordinairement au début de l'action d'une forte dose d'essence d'absinthe, peut être expliquée comme il suit :

Étant données, d'une part, les propriétés convulsivantes de l'essence d'absinthe et, d'autre part, l'épuisement de la moelle et de la région motrice du cerveau par l'action des doses précédentes, il est évident que l'irritation suivante devra porter sur des centres non encore affectés, sensitifs alors; et l'influence qui se manifestait de prime abord par une série de troubles de la motilité, dans ces dernières conditions, donnera une série de troubles psychiques, qu'on pourrait peut-

être, par antithèse avec la convulsion musculaire, désigner sous le nom de *convulsion psycho-sensorielle*. En adoptant cette explication, il sera facile de comprendre pourquoi une dose encore plus forte ne donne ni convulsions ni délire et se manifeste seulement par une accélération des mouvements respiratoires.

On n'ignore pas que le centre respiratoire est affecté en dernier lieu par l'action de poisons très différents. Ce fait explique fort bien comment l'essence d'absinthe à très fortes doses, détruit tout d'abord les fonctions motrices et sensitives du système nerveux central, pour attaquer, en dernier lieu, seulement le centre respiratoire.

En rappelant les indications bibliographiques sur l'action de l'essence d'absinthe, nous avons dit qu'il existe des opinions différentes sur la détermination de cette action : l'une, de MM. *Magnan* et *Challand*, d'après laquelle cette substance donne lieu à des attaques seulement épileptiques, et l'autre, celle de M. *Lancereaux*, qui ne croit voir que des troubles rappelant plutôt ceux de l'hystérie que ceux de l'épilepsie.

Si l'on compare les données émises par ces auteurs aux résultats de nos recherches, il sera facile de voir qu'en réalité, la différence de leurs opinions ne dépend que du point de vue auquel chacun d'eux s'est placé. Ainsi, tandis que MM. *Magnan* et *Challand* se sont attachés exclusivement à l'étude de l'attaque convulsive, qui ressemble beaucoup, il est vrai, à une attaque épileptiforme, M. *Lancereaux*, au contraire, décrit les phénomènes très analogues à ceux qu'on observe sur le chien dans la période de l'action des petites doses d'essence d'absinthe réitérées soit seules, soit suivies d'une grande dose. Il résulte de nos recherches qu'il existe une différence prononcée entre les symptômes observés à la suite d'injections de différentes doses et ceux de la période où l'animal est dans l'état que nous avons désigné sous le nom de *strychnisme*, état analogue à celui qui est noté chez l'homme par M. *Lancereaux*. Donc, ces deux opinions, qui paraissent contradictoires, ne le sont pas en réalité ; elles se rapportent seulement à des états différents dus aux conditions différentes d'observations où se sont trouvés placés les

auteurs. La comparaison de MM. *Magnan* et *Challand* est parfaitement fondée, si on n'envisage qu'un seul fait, celui de l'attaque convulsive ; celle de M. *Lancereaux* l'est également, si l'on s'attache seulement à l'étude des phénomènes qui se manifestent pendant l'action des petites doses réitérées. La ressemblance que M. *Lancereaux* croit voir entre une attaque d'absinthisme et une crise hystérique est justifiée en ce que les phénomènes de perversion, de réflectivité médullaire qui existent dans certaines périodes de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, ont leurs analogies dans ceux que présentent les hystériques et les choréiques. Ces derniers faits, du reste, sont suffisamment connus de tous les neurologistes pour que nous n'ayons pas à les décrire.

Il reste encore, peut-être, à faire une réflexion sur la désignation des diverses périodes de l'empoisonnement absinthique, par des syndromes pathologiques comme l'épilepsie, l'hystérie ou la chorée, pour les troubles de motilité ; ou l'accès maniaque de l'homme pour les désordres psychiques. Il faut convenir qu'au fond cette division est artificielle, et nous devons espérer qu'elle se supprimera d'elle-même, quand la désignation des syndromes pathologiques dont il s'agit ne se fondera plus seulement sur des phénomènes cliniques, mais sur une base solide, qui ne peut être fournie que par l'anatomie pathologique, d'une part, et les recherches expérimentales systématisées sur les animaux, d'autre part.

III

Étude de l'influence de l'alcool et de l'essence d'absinthe agissant simultanément.

Si l'action de l'essence d'absinthe présente une grande analogie avec celle de la strychnine, sauf la période de délire qu'on n'observe pas sous l'influence de cette dernière substance, on doit s'attendre à trouver de l'analogie entre l'influence de l'alcool sur la marche de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe, et celle qui a été constatée pour la strychnine, par M. *Stacchini* (*L. c.*) et d'autres auteurs.

MM. Magnan et Challand sont les seuls qui se soient occupés de l'action comparée de l'alcool et de l'essence d'absinthe. Remarquons qu'ils ne donnent pas plus de deux observations et ne disent rien sur le nombre de leurs expériences, pas plus que sur les méthodes de recherches qu'ils ont adoptées. De leur description on peut retenir seulement, que 70 grammes d'alcool administrés par l'estomac et suivis d'une injection intra-veineuse de 4 grammes d'essence d'absinthe, diminuent le pouvoir excito-moteur de la moelle, car au lieu d'observer plusieurs attaques successives, on n'en voit qu'une seule (*Magnan*, *Gazette des hôpitaux*, 1869, p. 334). Une autre expérience du même auteur, citée par M. *Challand* (*L. c.*, p. 27), consistait dans l'injection de 5 grammes d'essence d'absinthe avec 3 grammes d'alcool; elle montra également que les attaques épileptiformes étaient considérablement retardées. On ne voit pas, cependant, par la description, la façon dont ce retard s'est manifesté, quelle était sa durée, ni quelle était l'influence d'une semblable dose sur la vie de l'animal mis en expérience. Les indications bibliographiques sur l'influence mutuelle de l'alcool et de l'essence d'absinthe sont donc très restreintes.

Désirant approfondir cette question, nous avons étudié : 1° l'influence de l'alcool à petites doses sur les troubles produits par l'injection de petites doses d'essence d'absinthe ; 2° l'influence des grandes doses d'alcool sur les petites doses absinthiques; et 3° l'influence des grandes doses d'alcool sur les grandes doses d'essence d'absinthe, et réciproquement. En résumé, dans cette série, nous avons fait vingt-cinq expériences sur onze chiens dont le poids variait de 7, 8 à 18 kilogrammes. Nous avons pris les tracés myographiques dans quelques-unes, afin de démontrer l'influence exercée par l'alcool sur les convulsions absinthiques comparativement à celles que nous avons constatées sur les convulsions d'origine corticale. L'alcool employé pesait toujours 45° de l'alcoomètre Gay-Lussac.

En pratiquant l'injection d'une petite dose d'essence d'absinthe mélangée à une quantité double ou même triple d'alcool à 45° de concentration, on n'observe aucun changement ap-

préciable dans l'évolution des phénomènes consécutifs à l'injection d'une quantité déterminée d'essence d'absinthe. L'injection d'une forte dose de cette dernière substance, mêlée à une égale quantité d'alcool, donne lieu également aux mêmes phénomènes que nous avons décrits; c'est-à-dire soit l'attaque convulsive, soit le délire, sans qu'on puisse observer quelque influence inhibitoire marquée de l'alcool sur l'évolution et la marche de l'empoisonnement. Ainsi, en injectant à un chien, du poids de 12 kilogrammes, environ 0gr,25 d'essence d'absinthe, mêlée à un gramme d'alcool, on observe une attaque convulsive avec les deux périodes connues. Cette attaque commence deux minutes environ après l'injection, se continue pendant cinq minutes à peu près, est suivie de la période de relâchement qui a une durée de 15 minutes, et se termine par l'apparition du délire ; cette période délirante est d'environ deux minutes, puis l'animal reste tranquille, sans présenter de phénomènes d'affaiblissement appréciables. Le lendemain, ce chien est complètement revenu à l'état normal. On dénude alors la veine saphène du côté opposé et on pratique une injection de 1gr,5 d'essence d'absinthe mélangé avec une quantité égale d'alcool. Après une minute d'intervalle, cette injection donne lieu à une forte attaque tétanique, l'animal présente alors l'arc de cercle typique, formé par les muscles du tronc et ceux du cou et de la nuque ; cet état dure environ une minute ; il est suivi de l'apparition de quelques faibles secousses cloniques, et graduellement l'animal tombe dans la résolution, dans laquelle il reste jusqu'à sa mort qui survient quelques heures après. L'attaque entière n'a pas duré plus de cinq minutes.

La première série de nos recherches ét blit que l'arrêt de l'attaque convulsive, produite par une excitation corticale, se fait quand on pratique l'injection d'alcool à raison d'un gramme par kilogramme du poids de l'animal. Nous avons constaté qu'une dose égale est pareillement suffisante pour produire l'arrêt complet de la marche de l'empoisonnement par petites doses d'essence d'absinthe. Si on injecte l'alcool à raison de deux grammes par kilogramme de poids, l'arrêt se fait plus rapidement encore, et l'animal tombe en résolution

directement et sans même passer par la période de strychnisme qui s'observe quelquefois pendant plusieurs secondes, précédant l'arrêt complet de l'attaque convulsive.

Il faut remarquer que l'injection d'alcool dans la proportion de 1 gramme par kilogramme de poids, n'entraîne pas après elle l'état comateux, car, après une heure environ, l'animal revient à lui, et ne présente qu'une légère titubation.

Si après l'injection d'une petite dose d'essence d'absinthe, on fait celle de l'alcool à raison d'au moins trois grammes par kilogramme du poids de l'animal, celui-ci présente aussitôt les phénomènes de prostration avec anesthésie souvent complète aux irritations, comme celle du nerf sciatique par exemple. Cet état se maintient pendant quelques heures et, pendant ce temps, on n'observe aucun phénomène convulsif; généralement, le lendemain, les animaux sont complètement revenus à eux.

Dans les recherches sur l'action des petites doses réitérées d'essence d'absinthe, on a vu, que si on répète ces doses quatre ou cinq fois, l'animal meurt assez rapidement Si l'injection de chacune de ces petites doses est suivie d'une autre d'alcool, à raison d'un gramme par kilogramme de poids, et si on pratique ces deux injections consécutivement, toutes les demi-heures environ, l'animal se trouve alors anesthésié par l'injection d'une quantité d'alcool, qui n'excède pas trois grammmes par kilogramme de son poids. L'injection, en ce moment, de l'essence d'absinthe à raison de trois centigrammes par kilogramme de poids de l'animal ne détermine pas d'attaque convulsive. On observe seulement quelquefois une certaine accélération des mouvements respiratoires, très passagère du reste, et l'animal reste complètement immobile. Dans ce cas, la mort est considérablement retardée, car les animaux survivent à ces expériences des journées entières.

Si, après l'injection d'une petite dose d'essence d'absinthe pendant l'évolution de l'attaque convulsive et quand l'animal se trouve soit tétanisé et formant l'arc de cercle, soit secoué par des convulsions cloniques, soit enfin qu'il présente les phénomènes que nous avons désignés sous le nom de période choréiforme; si, disons-nous, dans une quelconque de ces

phases, on pratique l'injection de l'alcool, à raison d'un gramme par kilogramme, elle en arrête aussitôt l'évolution. Cet arrêt, comme nous l'avons dit, se fait avec rapidité, en 15 ou 20 secondes, soit par résolution directe, lorsque l'injection est faite pendant la période tétanique, soit après quelques secousses dissociées, si elle a lieu pendant la période clonique. L'injection d'alcool pendant la période du délire, l'arrête également, et l'animal par une brusque transition, contrastant singulièrement avec l'état d'excitation antérieur, tombe directement en résolution.

L'injection d'une grande dose d'essence d'absinthe (deux ou trois décigrammes par kilog.), suivie immédiatement d'une autre d'alcool à raison de 5 grammes par kilogramme détermine la résolution et l'état comateux de l'animal, presque sans période prodromale tétanique. L'alcool injecté dans ces conditions n'empêche pas l'arrivée de la mort, et l'animal, toujours dans l'état comateux, succombe quelques heures plus tard.

Il en est de même si l'on plonge l'animal dans une anesthésie profonde par une injection d'alcool, faite à raison de 5 à 6 grammes par kilogramme de son poids, jusqu'à l'abolition complète de la sensibilité douloureuse. Si on fait alors l'injection d'une forte dose d'essence d'absinthe (3 à 5 décigrammes par kilog.), on n'observe qu'une accélération des mouvements respiratoires pendant quelques minutes. Ce phénomène s'affaiblit graduellement, et l'animal meurt assez rapidement sans sortir de l'état comateux.

Après cet aperçu général de l'action inhibitoire de l'alcool à doses variées, sur les troubles produits par l'essence d'absinthe, administrée également à doses variées, passons à l'exposé de quelques expériences relatives à cette partie de notre étude.

Expérience III. — Chien du poids de 12 kilogrammes; injection dans la veine saphène droite de 0,15 d'essence d'absinthe; l'attaque convulsive commence par une attaque tétanique, suivie d'une période clonique plus longue, avec résolution finale; puis, 8 minutes après, on observe un accès de délire. Les phénomènes de l'attaque convulsive étant connus, nous jugeons inutile de les détailler de nouveau. Le chien est laissé en repos pendant une heure. Le tambour myographi-

que est alors appliqué sur l'épaule droite, mouvement du cylindre enregistreur lent (le tour complet se faisant en 2 minutes 15 secondes). Nouvelle injection de 0,15 d'essence d'absinthe dans la veine. A la sixième seconde, quand la période tonique se transforme en période clonique, avec de grands mouvements indiqués sur le tracé, on injecte rapidement 15 grammes d'alcool à l'aide d'une seringue de Pravaz. A



Fig. 9.

la fin de l'injection le tracé présente une altération dans la marche de période clonique, les contractions musculaires deviennent de plus en plus faibles, douze secondes après le commencement de l'injection d'alcool, on n'observe plus d'altération de la ligne du tracé. Cette période de relâchement complet dure 8 secondes et est représentée sur le tracé par une ligne droite. On observe ensuite, pendant 15 secondes, un léger soulèvement de la ligne du tracé par une série d'ondulations

qui n'atteignent pas, cependant, la moitié de la hauteur des mouvements de la période clonique. Ces ondulations s'affaiblissent rapidement et le tracé présente de nouveau une ligne droite se continuant pendant plusieurs secondes. (Voir *fig.* 9.)

L'animal reste en résolution une heure environ, sans présenter aucun trouble de la motilité. Deux heures après, il est complètement revenu à lui.

Expérience IV. — Chien du poids de 10 kilog. 500. Injection par la veine saphène gauche de 0,25 d'essence d'absinthe. Après une période prodromale de petits frissons, de 30 secondes environ de durée, opisthotonos pendant trois minutes à peu près, puis convulsions cloniques avec écume à la gueule, période de relâchement de près de 3 minutes à laquelle succède une période de délire. Cette période accompagnée d'aboiements prolongés et de hurlements, etc., dure dix minutes, puis le chien est tranquille et on ne remarque plus qu'une respiration accélérée, saccadée et haletante. Repos pendant 45 minutes; alors nouvelle injection d'essence d'absinthe (0 gr. 25). Attaque convulsive faible avec deux périodes distinctes, durée totale 6 minutes, pas de délire. Une heure après la seconde injection, quand le chien est revenu à lui, sauf la possibilité de se tenir debout, on lui fait une injection d'un gramme d'essence d'absinthe, qui est immédiatement suivie d'un violent accès d'aboiements alternant avec des grognements, etc. En se dressant sur ses pattes antérieures, le chien semble regarder un point fixe dans l'espace, ses pupilles tantôt se dilatent, tantôt se resserrent; l'excitation électrique forte du bout central du nerf sciatique arrête les cris de l'animal pendant sa durée qui est de deux secondes (12 interruptions par seconde). Une minute après l'apparition de la période délirante, on injecte 30 grammes d'alcool; à la fin de l'injection, qui est faite en six fois dans une minute et demie, l'animal s'affaisse sur lui-même, sans un cri, reste immobile et on n'observe qu'une légère raideur tétanique dans les muscles des pattes antérieures et dans ceux du cou. Cinq minutes après la fin de l'injection, cette raideur disparaît totalement et le chien reste en résolution avec réaction douloureuse très affaiblie. On injecte alors 30 grammes d'alcool et l'animal plongé dans une profonde anesthésie est détaché de la table. Pulsations du cœur très faibles; mort, trois heures après.

Expérience V. — Chien du poids de 8 kilogr. 500. Injection de 0,25 d'essence d'absinthe dans le sang, cette injection est suivie d'une autre de 10 grammes d'alcool faite pendant la période clonique de l'attaque qui a commencé une minute après l'injection d'absinthe. Le relâchement total se fait une minute après et le chien reste tranquille. Trois minutes après la première injection d'alcool, on en pratique une seconde de la même substance en quantité égale. La raideur tétanique partielle des pattes antérieures, qui s'observait encore à un certain

degré chez l'animal, s'abolit complètement vers la fin de cette injection, et 28 minutes après l'injection d'essence d'absinthe, 25 après celle de l'alcool, le chien réagit très nettement contre l'excitation douloureuse, même faible, du bout central du nerf sciatique. Une heure après la première injection d'essence d'absinthe, on en fait une seconde de 0 gr. 5; cinq minutes après, l'attaque convulsive apparaît et elle dure deux minutes environ. On injecte alors de nouveau 25 grammes d'alcool à 45° au moment de l'apparition du délire. L'arrêt s'opère rapidement, en quelques secondes. On observe alors une anesthésie presque complète aux irritations douloureuses. Une troisième injection de la même quantité (0 gr. 5) d'essence d'absinthe, faite une demi-heure après la seconde, pendant que l'animal se trouve encore dans la période de résolution, provoque seulement dans les membres et dans le tronc quelques convulsions dissociées, précédées d'une crise de vomissements. Pendant la crise convulsive, on administre de nouveau 20 grammes d'alcool, l'arrêt est complet, et l'animal est anesthésié cinq minutes après la fin de l'injection d'alcool. Une quatrième dose d'essence d'absinthe, et de quantité égale à la précédente, est injectée au bout d'une demi-heure, son influence ne se manifeste que par une faible accélération des mouvements respiratoires et l'animal reste tranquille. Le lendemain, il montre seulement une légère faiblesse musculaire, ne mange rien dans cette journée; mais deux jours après il est complètement revenu à l'état normal. Enfin, après six jours d'observation, pendant lesquels ce chien n'a rien présenté de particulier, il est repris pour servir à l'expérience suivante.

Expérience VI. — Injection de 0 gr. 5 d'essence d'absinthe suivie, quelques secondes après, d'une attaque convulsive. 25 grammes d'alcool sont alors injectés, phénomènes d'arrêt. Une demi-heure après, nouvelle dose de 0 gr. 5 d'essence d'absinthe suivie immédiatement de 25 grammes d'alcool. Relâchement consécutif. Troisième injection d'un gramme d'essence d'absinthe, puis de 25 grammes d'alcool. Coma consécutif, affaiblissement de la respiration, pulsations cardiaques très faibles. Mort deux heures après la fin de la dernière injection d'alcool.

Expérience VII. — Chien du poids de 12 kilog. 600 grammes environ. Injection lente de 70 grammes d'alcool. Anesthésie complète dix minutes après la fin de l'injection faite par 5 grammes toutes les minutes. Respiration et pulsations cardiaques très faibles. On injecte alors un gramme et demi d'essence d'absinthe. Crise de vomissements pendant quelques secondes, suivie d'une accélération des mouvements respiratoires de deux minutes de durée. Pas de troubles de la motilité. Le coma et l'anesthésie persistent. Mort dans cet état, trois heures et demie après la fin de l'expérience.

On sait que le chloral arrête les convulsions strychniques; comme terme de comparaison, nous avons donc fait deux expériences pour rechercher l'influence possible du chloral sur les convulsions déterminées par une petite dose d'essence d'absinthe.

De ces deux expériences, il paraît résulter que l'action inhibitoire du chloral est analogue à celle de l'alcool. Voici, du reste, une de ces expériences :

Expérience VIII. — Chien du poids de 5 kilog. 400 grammes. Injection de 0 gr. 3 d'essence d'absinthe dans le sang. Pendant la période clonique de l'attaque convulsive, on injecte un gramme d'hydrate de chloral en solution aqueuse. L'arrêt des convulsions s'opère presque aussi rapidement que sous l'influence de l'alcool. Pendant une demi-minute environ, on observe quelques secousses dissociées, et ensuite l'animal reste complètement tranquille. Nuls troubles de motilité pendant plus de deux heures. Huit heures après, le chien ne présente rien d'anormal.

N'ayant d'ailleurs étudié cette question qu'incidemment, nous nous bornons à la relation de cette expérience.

Après avoir établi l'influence de l'alcool sur des convulsions d'origines différentes, c'est-à-dire sur celles qui sont dues à une excitation corticale, et celles qui sont causées par l'irritation de tout l'axe cérébro-spinal par un agent toxique, on voit que l'influence de l'alcool à hautes doses n'exerce pas d'action élective sur un point quelconque du système nerveux central; mais qu'il porte sur tout son ensemble. Le mécanisme de l'arrêt des convulsions nous paraît donc être le même; car, si, d'une part, on voit que l'excitabilité corticale est abolie complètement sous l'influence de l'alcool, et que la transmission de l'irritation de cette région par la moelle devient impossible, d'autre part, le même fait s'observe également quand on produit, dans les mêmes conditions, une excitation, non de la région corticale seule, mais de tout l'axe cérébro-spinal.

Si l'on veut se rappeler la théorie émise par M. *Nothnagel*, de l'existence, dans la partie inférieure du pont de Varole, d'un centre spécial de production de convulsions (*Krampf centrum,* — théorie appuyée sur des recherches expérimen-

tales), on comprendra de quelle manière se produit l'arrêt des convulsions, quel que soit le point de départ de l'irritation. En effet, cette irritation doit passer par cet endroit, en s'irradiant suivant la longueur de l'axe gris de la moelle. De même, chaque influence inhibitoire, qu'elle agisse par voie réflexe ou directement, exercera nécessairement son pouvoir sur les fonctions du centre, en abolissant sa force excito-motrice, et celle des autres parties du bulbe et de la moelle. La théorie de M. *Nothnagel*, applicable à l'influence inhibitoire de l'alcool sur les convulsions produites par la strychnine, pourra s'adapter également aux phénomènes dus à l'influence de l'alcool sur l'absinthe, substance dont l'action est analogue à celle de la strychnine.

Il résulte de nos recherches, que l'évolution des phénomènes dus à l'essence d'absinthe et à la strychnine présente une grande analogie. La marche de l'influence inhibitoire de l'alcool et l'arrêt, dans certaines conditions, des troubles de la motilité amenés par l'essence d'absinthe pourraient donc, ce nous semble, s'expliquer comme il suit :

Les éléments de la substance grise, irrités par l'action d'une certaine quantité de l'agent toxique, présentent pendant un certain temps une exagération fonctionnelle accompagnée de perversion.

Pendant cette période de trouble des fonctions normales de ces éléments, ceux-ci se trouvent en état d'hyperexcitabilité qui se traduit à la périphérie par des troubles de motilité sous forme de convulsions. Si, dans ces conditions, une autre substance d'influence contraire (qui abolit la réflectivité et la conductibilité des voies centrifuges dans leur parcours central) vient à être mise en action, on verra nécessairement se manifester des phénomènes d'un ordre opposé; c'est-à-dire que l'état convulsif cédera la place à la prostration.

Pour que l'arrêt ait lieu, on doit donc être placé dans certaines conditions déterminées où, comme facteurs nécessaires, entreront le rapport mutuel entre l'intensité de l'irritation, d'une part, et celle de la dépression, d'autre part, et, enfin, le mode d'action ainsi que l'influence de ces deux

agents. Autrement dit, pour les deux agents toxiques donnés, alcool et essence d'absinthe, les phénomènes dus à l'action combinée de ces deux substances s'observeront en raison directe du degré d'influence qui revient à chacune d'elles, en tant qu'il y aura prépondérance quantitative marquée de l'une ou de l'autre. Sachant, enfin, qu'une grande dose d'essence d'absinthe, après une période très courte d'excitation, abolit les fonctions excito-motrices de la moelle, on verra que, sous l'influence de l'alcool, les phénomènes ne seront pas contradictoires, mais s'accentueront et se surajouteront, et, au lieu des phénomènes d'arrêt, on observera seulement les résultats d'une action déprimante double, due, d'un côté, à l'action précédente de l'essence d'absinthe, et, d'autre part, à l'influence de l'alcool à grandes doses. Dans ces conditions, si ces deux substances ont été introduites dans l'organisme à très fortes doses, il est évident qu'en définitive l'issue mortelle aura lieu par suite de l'action combinée et surajoutée, en supprimant enfin les fonctions du centre respiratoire, qui pourtant, comme on le sait, représente ici la partie la plus résistante de l'axe bulbo-spinal à l'action de ces agents toxiques.

Le mécanisme de l'arrêt par l'alcool du délire toxique dû à l'influence de l'essence d'absinthe, s'explique par l'action déprimante connue de l'alcool à grandes doses sur les fonctions psychiques.

Revenant maintenant au fait de l'abolition de l'excitabilité corticale électrique, sous l'influence de l'alcool, on voit que cette substance ne présente pas de différence avec les autres anesthésiques dont l'effet sur les fonctions motrices du cerveau a déjà été l'objet des recherches de plusieurs savants.

Ainsi, *Hitzig* (*L. c.*, p.36) a constaté ce fait pour l'éther, de même que son influence inhibitoire sur les phénomènes convulsifs. *Braun* (9) et, après lui, *Albertoni* constatent également que l'anesthésie, en général, abolit complètement l'excitabilité corticale.

Il reste encore à chercher si l'alcool influe exclusivement sur la région corticale du cerveau, ou bien si son action porte aussi sur la substance blanche. Il résulte de nos recherches que, pendant une certaine période de l'action de l'alcool,

l'excitabilité corticale est déjà abolie pour les excitations uniques, mais qu'elle existe encore très nettement pour les excitations multiples. Il est donc évident que, pendant une certaine période du moins, la région corticale présente une résistance plus prononcée contre l'action de l'irritation électrique de courte durée, et que c'est seulement par l'addition de ces excitations qu'on peut provoquer une réaction cortico-musculaire. Ce fait indique-t-il que cette addition des irritations s'opère dans la région corticale proprement dite, ou bien a-t-elle lieu dans les ganglions de la base? N'ayant pas fait de recherches spéciales dans cette direction, nous ne nous croyons pas autorisé à émettre une opinion définitive sur ce point. Cependant l'analogie qui existe entre le chloral et l'alcool, quant aux autres faits communs à ces deux substances, conduit à admettre que, sous l'influence de l'alcool, l'excitabilité de la région corticale proprement dite est d'abord abolie, et que, dans la période plus avancée seulement, l'action déprimante de l'alcool se propage jusqu'à la substance blanche.

Conclusions. — Les résultats de nos recherches peuvent donc se résumer ainsi :

1° L'influence de l'alcool sur les fonctions motrices du cerveau est analogue à celle des autres agents anesthésiques ;

2° L'influence déprimante et inhibitoire de l'alcool éthylique à grandes doses porte sur toute l'étendue de l'axe cérébro-spinal, sans abolir les fonctions des nerfs moteurs périphériques ;

3° En conséquence, les phénomènes dus à une irritation locale ou diffuse du système nerveux central seront modifiés ou même abolis complètement par l'action de cet agent ;

4° La marche des attaques convulsives consécutives à l'excitation de la zone corticale motrice du cerveau, de même que les attaques dues à l'action de l'essence d'absinthe, sont arrêtées par l'injection intra-veineuse d'alcool ;

5° Après l'injection de petites doses d'essence d'absinthe, les phénomènes de l'empoisonnement par cette substance sont arrêtés complètement par l'alcool, et les influences rela-

tives de ces deux substances se contrarient mais ne se surajoutent pas;

6° Au contraire, après l'action de l'essence d'absinthe et de l'alcool à grandes doses, les influences dues à l'action de ces deux substances ne peuvent que se surajouter et amener la mort;

7° L'alcool n'est pas un antagoniste véritable pour l'essence d'absinthe, de même qu'il ne l'est pas pour la strychnine;

8° L'action de l'essence d'absinthe à doses variées et réitérées est analogue à celle de la strychnine, avec cette différence que, dans l'empoisonnement par la strychnine, les troubles des fonctions psychiques n'ont pas encore été observés chez les animaux, et que l'abolition des fonctions des nerfs moteurs périphériques n'a pas été constatée dans l'intoxication par l'essence d'absinthe;

9° L'essence d'absinthe offre à la pathologie expérimentale du système nerveux central un moyen de recherches précieux et unique encore, à cause de son évolution par péroides distinctes et successives en ce qui touche les troubles de la motilité et ceux des fonctions psychiques chez les chiens.

Nous ne saurions terminer ce travail sans adresser nos sincères remerciements à M. le professeur *Vulpian*, pour l'accueil rempli de bienveillance que nous en avons reçu, ainsi que pour l'intérêt qu'il a bien voulu toujours prendre à nos recherches; il en est de même pour M. *Bochefontaine*, chef du laboratoire de pathologie expérimentale et comparée.

Nous remercions également nos amis, M. *Ch. Richet* pour la manière gracieuse avec laquelle il nous a mis à même de puiser dans sa bibliothèque certains renseignements que nous avions vainement cherchés dans d'autres collections scientifiques, et M. *J. Déjerine* pour l'intérêt qu'il a témoigné à nos travaux.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Lallemand, M. Duruy* et *Perrin*. Du rôle des alcools et des anesthésiques dans l'organisme, 1860.
2. *Marcé*. Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1864. F. 58, p. 628. Action de l'absinthe.
3. *Magnan*. Gazette médicale de Paris, 1869.
4. *Magnan*. Gazette des hôpitaux, 1869. Conférences cliniques.
5. *Challand*. Étude expérimentale et clinique sur l'absinthisme et l'alcoolisme, thèse de Paris, 1871.
6. *Magnan*. Physiologie pathologique de l'alcool et de l'essence d'absinthe, Archives de physiologie, etc. 1873.
7. *Hermann*. Handbuch der experimentellen Toxicologie, 1874.
8. *Hermann*. Electrische reiz-versuche an der gross-hirn Rinde. Pflüger's Archiv., Band X.
9. *Braun*. Beiträge zur Frage ueber Elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Eckhardt's Beiträge zur Anatomie und Physiologie, 1870-76, VI Abhandlung.
10. *Gliky*. Eckhardt's Beiträge, 1870-76, IX Abhandlung, pag. 181. Ueber die Wege, auf denen, die durch elektrische Reizung der gross-hirn Rinde erregten motorischen Fhätigkeiten, durch das Gehirn fortgeleitet werden.
11. *Hitzig*. Untersuchungen ueber das Cehirn, 1874, Pp. 13, 26.
12. *Magnan*. Comptes rendus du congrès international de 1878, pour l'étude des questions relatives à l'alcoolisme. De l'action comparative de l'alcool et de l'absinthe.
13. *Magnan*. Les rapports des convulsions ou troubles circulatoires, etc., dans l'attaque d'épilepsie. Communication faite à la Société de biologie, 14 avril 1877.
14. *Franck* et *Pitres*. Recherches graphiques sur les mouvements simples et sur les convulsions provoquées par les excitations du cerveau. Travaux du laboratoire de M. Marey, 1878-1879, p. 413-444.
15. *Bubnoff* and *Heidenhain*. Ueber Erregungs und Hemmungs vargänge in nerhalb der motorischen Hirncentren. Pflüger's Archiv., 1881, Band. XXVI, heft 3 und 4.
16. *A. Vulpian*. Leçons sur l'action des substances toxiques et médicamenteuses. Strychnine. 1876.
17. *Stacchini*. Étude sur l'antagonisme entre la strychnine et l'alcool. Archives de physiologie, 1877, p. 418-524.
18 *Ch. Richet*. De l'action de la strychnine à très forte dose sur les mammifères. Comptes rendus de l'Académie des sciences, 1880, p. 131.
19. *Ferrier*. Les fonctions du cerveau, 1878, p. 233-243.
20. *Lancereaux*. Bulletins de l'Académie de médecine, 1880, séance du 7 septembre, absinthisme.



EXPLICATION DES TRACÉS.

Fig. 1. — Contractions musculaires isolées, à la suite d'excitations uniques de la zone motrice par coups de rupture et clôture consécutifs. L'irritation est faite avant l'injection de l'alcool. Mouvement du tambour, 42 centimètres en 90 secondes.

Fig. 2. — Contractions musculaires isolées (au début du coma alcoolique), intensité et durée de l'excitation électrique : les mêmes que celles de la figure précédente.

Fig. 3. — Attaque convulsive à la suite d'une excitation de la zone motrice avant l'injection de l'alcool, par un courant de force moyenne: *a*, durée de l'irritation par excitations doubles (clôture et rupture); *b*, renforcement du tétanos après la fin de l'excitation ; *c*, transaction graduelle du tétanos dans la période clonique.

Fig. 4. — Irritation prolongée de la zone motrice, au début de l'action de l'alcool : *a*, durée de l'excitation et renforcement tétanique incomplet du muscle ; *b*, relâchement immédiat après la fin de l'excitation.

Fig. 5. — Irritation prolongée et intense de la zone motrice pendant le coma alcoolique : *a*, durée de l'irritation sans réponse musculaire correspondante.

Fig. 6. — La période dite choréiforme de l'attaque convulsive d'origine absinthique : *a a a*, périodes de relâchement ; *b b*, convulsions.

Fig. 7. — Attaque convulsive dans la période plus avancée de l'empoisonnement par l'essence d'absinthe à petites doses réitérées. Dissociation graduelle et affaiblissement des convulsions cloniques : *a*, tétanisation du début ; *b*, affaiblissement et dissociation des secousses ; *c* relâchement.

Fig. 8. — Contraction tétanique faible à la suite d'une dose très forte : *a*, tétanos ; *b*, relâchement.

Fig. 9. — Arrêt de l'attaque convulsive d'origine absinthique : *a*, injection de l'alcool dans la veine, pendant la période clonique. Cette injection est suivie d'un relâchement immédiat, après lequel on observe en *b* une contraction musculaire faible et peu prononcée, suivie de la période du relâchement final.

Sur les figures, 3, 6, 7, 8, 9, le temps est indiqué en secondes à la partie supérieure du tracé.

VI

DE LA NÉVROTISATION DU CARTILAGE OSSEUX DANS LA SUTURE TUBULAIRE DES NERFS,

Par C. VANLAIR, professeur à l'Université de Liège.

C'est au professeur Esmarch, de Kiel, et à son assistant G. Neuber [1] que l'on doit l'introduction récente des drains d'osséine dans la thérapeutique opératoire. Les défectuosités du drainage pratiqué au moyen du tube de caoutchouc, alors même qu'il a été désulfuré avec soin et complètement désinfecté, ont depuis longtemps fixé l'attention des chirurgiens. A côté des accidents que peut occasionner la présence d'un véritable corps étranger dans une plaie dont on désire obtenir la réunion immédiate, le drain de caoutchouc offre l'inconvénient plus grand encore de nécessiter des pansements réitérés. Le professeur de Kiel, — étendant au drainage le principe sur lequel repose l'emploi du catgut — a cherché à faire disparaître ce desideratum en substituant aux drains ordinaires des tubes formés d'une substance complètement assimilable.

Après divers essais tentés avec la collaboration de Neuber, il s'est arrêté à l'*os décalcifié*, et les applications déjà nombreuses qui en ont été faites en Allemagne, en France et en Belgique ont démontré que les tubes ainsi préparés possédaient en réalité cet avantage capital de permettre le maintien presque illimité des pansements occlusifs. On peut seulement leur

[1] Neuber, *Ein antiseptischer Dauerverband nach gründlicher Blutstillung.* Arch. f. kl. Chir., Bd XXIV, 1879, p. 314.

reprocher de disparaître trop promptement par le fait de la résorption et de rendre ainsi, au bout d'un certain temps, le drainage entièrement illusoire. Mais cette faculté même devait faire naître l'idée d'employer les drains décalcifiés dans un tout autre but. C'est ainsi que GLUCK [1], dans ses ingénieuses recherches sur les transplantations, a essayé de greffer les drains d'ESMARCH sur les nerfs périphériques. Il a interposé un de ces tubes, en le suturant au catgut, entre les deux extrémités sectionnées d'un nerf, dans l'espoir d'obtenir une végétation rapide du tissu nerveux. Mais sa tentative a complètement échoué. La continuité du nerf ne s'est point rétablie [2].

J'ai pensé que cet insuccès tenait soit à la qualité de l'animal chez lequel la transplantation avait été pratiquée, soit au délai trop court qui s'était écoulé entre l'opération et l'examen du nerf, soit enfin au procédé opératoire,—et qu'en expérimentant dans d'autres conditions, on parviendrait peut-être à un résultat plus satisfaisant.

L'essai méritait d'être tenté. En cas de réussite, il eût en effet comporté les conséquences suivantes :

1° La constatation d'un fait intéressant en lui-même;

2° La découverte d'un procédé nouveau pour le traitement chirurgical des lésions traumatiques ou néoplastiques des nerfs;

3° La confirmation objective d'un principe physiologique dont l'importance générale est actuellement reconnue et sur lequel RANVIER a récemment insisté dans ses recherches sur la cornée: à savoir l'importance majeure des *conditions mécaniques* dans les processus régénérateurs du tissu nerveux.

Mon attente n'a pas été déçue. Au moyen d'un drain de NEUBER, je suis parvenu d'emblée à obtenir la régénération d'un segment nerveux mesurant environ 5 centimètres.

[1] GLUCK, *Ueb. Transplantation, Regeneration und entzündliche Neubildung* Arch. f. kl. Chir., 1881, p. 893.

[2] Une des figures qui accompagnent le travail de GLUCK montre le drain encore reconnaissable, mais déformé, comme affaissé sur lui-même, plissé longitudinalement et comme emboîté entre deux renflements très volumineux formés par les extrémités des deux segments du nerf.

On trouvera dans les *Comptes rendus* de l'Institut [1] l'indication sommaire de mes résultats que je me propose de développer prochainement dans une publication spéciale. Mais il est un point particulier de mes observations qui m'a paru mériter une étude à part : *celui des transformations subies par le cartilage osseux.*

Le drain dont j'ai fait usage était un drain d'osséine n° 1 (étiquette noire) conservé dans l'huile phéniquée, mais qui avait séjourné en dernier lieu pendant 3 jours dans une solution aqueuse à 5 0/0. En raison sans doute de cette macération, la paroi du tube mesurait 2 millimètres au lieu de 1 1/2 millimètre. Sa longueur était de 4 centimètres. La paroi était perforée de deux trous ovales de 6-2 millimètres.

Le sciatique d'un jeune chien avait été réséqué dans une étendue de 3 centimètres et la suture avait été pratiquée de façon à ce que les deux extrémités du nerf fussent enchâssées dans les extrémités du tube et fixées à la paroi dudit tube au moyen de fils de catgut. L'opération terminée, le drain formait une sorte de longue *virole* unissant les deux bouts du nerf. Le bout supérieur du nerf remplissait hermétiquement la lumière du tube; il restait, au contraire, un certain jeu entre la paroi et le bout inférieur. A l'aide de points de suture profonds et très nombreux, les masses musculaires, puis la peau avaient été successivement réunies.

Inutile d'ajouter que l'hémostase avait été pratiquée avec le plus grand soin pendant l'opération et que l'on n'avait négligé aucune des précautions capitales usitées dans les opérations aseptiques.

Le virolage avait été exécuté le 30 septembre 1881. Le 1er février 1882, soit *quatre mois* plus tard, le sciatique a été extirpé. Comme je l'ai dit antérieurement, la régénération anatomique du nerf s'était effectuée durant ce laps de temps et un tractus *nerveux* unissait les bouts divisés. La pièce a été plongée immédiatement dans un mélange à partie égale d'une solution à 1 0/0 d'acide hyperosmique et d'une solution d'acide chromique ayant la même concentration.

[1] Vanlair, *De la régénération des nerfs périphériques par le procédé de la suture tubulaire.* Comptes rendus de l'Institut, séance du 10 juillet 1882.



A l'œil nu, on ne distinguait *à la surface* aucun vestige d'osséine. Mais une incision transversale permit de constater la présence, *dans le renflement supérieur*, de reliquats de cartilage osseux formant deux petites masses distinctes. En les examinant de près, on voit que le premier fragment, le plus important des deux, affecte à peu près la forme d'un coin à base supérieure dont les deux bords latéraux seraient amincis et dont les deux faces seraient courbes, la concavité regardant l'axe du nerf et la convexité se montrant recouverte d'une certaine épaisseur de tissu fibroïde. La plaque se trouvait ainsi comme enclavée dans la couche marginale du nerf. Dans la région basilaire, une couche assez volumineuse de tissu conjonctif lâche et graisseux sépare encore le cartilage osseux du nerf, tandis qu'en bas, l'union des deux substances paraît tout à fait intime. Cette lamelle cartilagineuse pouvait déjà se distinguer à l'œil nu. Sur une coupe transversale, elle se présentait sous la forme d'un croissant contrastant par sa nuance plus claire et sa cohérence plus grande avec la teinte noirâtre et la consistance moins ferme du tissu adjacent. Les dimensions de la plaque sont les suivantes : 75 μ d'épaisseur à la base; 5 à 6 millimètres de longueur; 3 millimètres de largeur dans la région basilaire.

Ce vestige osseux n'était pas isolé. On pouvait en distinguer un autre, presque microscopique, situé aussi dans le renflement, mais à l'opposite du premier et d'une configuration moins régulière.

La constitution histologique ne différant dans les deux dépôts que par quelques points de détail, je me bornerai à exposer le résultat des recherches auxquelles j'ai soumis la plaque principale.

La disposition générale du tissu était la suivante :

Les parties *basilaire, centrale* et *péri-centrale* de la plaque rappelaient très fidèlement encore la structure *normale* du cartilage osseux des drains de NEUBER. On sait comment ces drains sont préparés. Des tubes soigneusement taillés dans de l'os sain de cheval ou de bœuf sont mis en macération pendant environ dix heures dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 5 0/0, puis déshydratés par un séjour assez

prolongé dans une solution d'acide phénique à 5 0/0, puis enfin placés pour la conservation dans de l'huile phéniquée à 10 0/0. On peut aussi les laisser sécher et les replonger pour quelques jours dans l'eau carbolisée quand on veut en faire usage.

Voici l'aspect microscopique que présentent les tubes extraits de la solution phéniquée. Les systèmes haversiens et les systèmes intercalaires sont parfaitement distincts. Les lamelles alternantes des systèmes sont également bien dessinées, mais les fins détails de leur structure ne sont pas nettement appréciables. Les prolongements des corpuscules osseux sont moins apparents que dans l'os minéralisé; la plupart des mêmes corpuscules renferment encore un amas nucléiforme colorable par le carmin et l'hématoxyline. Les canalicules osseux sont moins visibles. L'aspect général du tissu, abstraction faite de sa lamellisation, rappelle donc assez bien celui des productions ostéoïdes de l'ostéoïdchondrome et du rachitisme.

J'ai observé, de plus, que certains conduits de Havers, d'ailleurs pourvus de leur système lamellaire, offraient cette particularité que leurs parois se montraient couvertes de dentelures, d'érosions anguleuses analogues à celles que l'on rencontre dans les fins canaux *secondaires* dont sont creusés les os longs des enfants (v. EBNER) et les os affectés d'ostéite raréfiante (VOLKMANN, RINDFLEISCH). Tous ces canaux sont d'ailleurs entièrement vides. Tout au plus trouve-t-on appliquée contre la paroi, chez quelques-uns d'entre eux, une couche mince et inégale de détritus organique.

Toutes ces particularités de structure se retrouvent, ainsi que je le disais tantôt, dans les circonscriptions *basilaire* et *centrale* du dépôt. Mais il n'en est pas de même dans les zones *marginales*. On voit en effet le tissu du cartilage osseux y subir une désintégration atrophique qui s'accuse de plus en plus à mesure que l'on se rapproche des confins de la plaque.

L'altération qui se manifeste tout d'abord est une dissociation des différents systèmes. Des fissures se dessinent entre les systèmes de Havers, d'une part, les systèmes intercalaires,

de l'autre, et isolent également ces derniers systèmes les uns des autres. Ces fissures suivent exactement les lignes de démarcation établies entre les groupes contigus. Puis les masses lamelleuses elles-mêmes s'entreprennent et voici les changements graduels qui s'y produisent :

1. — Si l'on considère une coupe transversale d'un système de Havers, on constate d'abord, dans un premier stade, une modification spéciale de la zone *la plus périphérique*. Elle consiste dans un effacement complet de la disposition lamelleuse et dans une disparition totale des corpuscules et des canalicules osseux. La zone intéressée devient tout à fait homogène et sa réfringence augmente. Cette zone amorphe occupe l'épaisseur de plusieurs lamelles (*fig.* I, *a*). Elle n'a pas d'ailleurs la même importance sur tous les points de la circonférence du système.

La même altération s'observe dans les lamelles pariétales du conduit occupant le centre du système; mais elle y est moins étendue et moins nette (*fig.* I, *d*).

2. — Les couches *intermédiaires* du système peuvent être divisées en deux zones : l'une interne, l'autre externe.

Dans la zone *externe*, la substance *ponctuée* devient moins apparente et tend à se confondre avec la substance *striée;* les lamelles deviennent par là plus claires, plus homogènes et moins distinctes (*fig.* I, *b*). Les corpuscules osseux de cette zone perdent presque tous leur contenu nucléiforme et se dépouillent encore davantage de leurs prolongements (*fig.* I, *f*). Il en est aussi qui s'amincissent au point de figurer une simple strie linéaire. En général, ils sont entourés d'une zone claire plus apparente et plus épaisse que dans les conditions normales.

En même temps que les lamelles primitives tendent ainsi à se confondre, des démarcations très nettes apparaissent entre les lamelles secondaires (*fig.* II, *d*). Ces démarcations sont occasionnées par de véritables fissures. D'abord parallèles aux lamelles, les fissures en question ne tardent pas à rayonner dans divers sens, mais surtout dans un sens perpendiculaire à l'axe de système (*fig.* II, *b*). Elles s'élargissent de plus en plus, deviennent de véritables fentes et finissent par

traverser toutes les couches du système. La disposition radiaire qu'elles affectent alors fait penser au mode d'éclatement des calculs de la prostate ou mieux encore à la coupe d'un tronc d'arbre desséché.

La région entreprise se trouve ainsi complètement dépourvue de corpuscules osseux, divisée en blocs, à forme plus ou moins quadrangulaire, inégaux, comme prêts à se détacher les uns des autres (*fig.* I, *g*).

Pendant cette fragmentation progressive, la substance du cartilage osseux a perdu graduellement toutes ses qualités histologiques. Elle était déjà devenue plus ou moins homogène au début du processus; maintenant elle se trouve transformée en une masse très grossièrement grenue, chaque grain étant constitué par un bloc minuscule. Ces particules elles-mêmes ne tardent pas à se désagréger et à disparaître. La résorption du cartilage est alors accomplie.

La zone *interne* est tout à fait intacte; elle conserve les caractères assignés plus haut à l'osséine du drain (*fig.* I, *c*).

Les changements que je viens d'indiquer ne surviennent pas uniformément dans tous les îlots périphériques de la plaque. Certains systèmes subissent la métamorphose atrophique régulière que j'ai décrite. D'autres sont déjà tout à fait fragmentés d'un côté, tandis qu'ils montrent à peine, de l'autre côté, un commencement de régression (*fig.* I). Dans d'autres encore, l'altération atteint le même degré dans toutes les circonscriptions du système (*fig.* II). Il en est enfin où l'on voit une moitié du système se maintenir intacte, tandis que l'autre a déjà succombé à une résorption complète (*fig.* IV.)

J'ajouterai qu'ici, comme dans toutes les dégénérescences, il n'est pas rare de rencontrer au voisinage immédiat d'un système presque entièrement atrophié un autre système du même ordre intégralement conservé.

J'ai observé de plus que certains îlots, malgré leur intégrité apparente, ne se carminaient que d'une façon très imparfaite, alors que les masses voisines, offrant absolument la même structure, se coloraient très fortement. Ceci tendrait à faire admettre qu'il se produit, préalablement aux changements morphologiques, une altération chimique du tissu. Les

premiers îlots auraient modifié leur constitution chimique avant de perdre leurs propriétés morphologiques normales. Il est de fait que les portions de tissu les plus altérées se montraient dans toutes les préparations beaucoup plus réfractaires à l'égard des matières colorantes que le cartilage intact.

Les sections *parallèles* aux canaux de Havers laissent constater les mêmes altérations que les coupes transversales, mais avec moins de netteté.

Quant aux *systèmes intermédiaires*, là où ils existent encore, ils présentent le même mode de régression que les systèmes haversiens. Mais, chose remarquable, les lamelles intermédiaires sont devenues extrêmement rares dans la région périphérique de la plaque. C'est à peine si l'on en retrouve par ci par là quelques vestiges. D'où cette conclusion immédiate que ces systèmes intercalaires sont de leur nature plus disposés que les systèmes haversiens à subir la désintégration atrophique, c'est-à-dire qu'ils offrent moins de résistance à l'égard des causes de destruction auxquelles se trouve exposé le cartilage osseux enclavé dans les tissus vivants.

Nulle part ne se rencontrent d'arrosions lacunaires; nulle part non plus ne s'observent les fins canalicules à bords dentelés et dépourvus de lamelles propres que VOLKMANN et RINDFLEISCH attribuent à la dilatation et à la fusion des corpuscules osseux et que THIERFELDER [1] considère, au moins dans les os jeunes, comme des diverticulums des canaux de Havers; nulle part enfin ne se montrent ces ostéoclastes que KOLLIKER et AUFRECHT [2] ont rencontrés à la surface des brochettes d'ivoire implantées entre les os et dans l'intérieur même des os et auxquels TILLMANNS attribue la résorption de l'osséine.

Les ostéoclastes que RANVIER [3] a trouvés dans les érosions lacunaires de l'ostéite font ici complètement défaut. Il serait surprenant d'ailleurs qu'il en fût autrement.

[1] THIERFELDER. *Atlas der pathol. Histol.*, 5 Lief. Leipzig, 1876.

[2] AUFRECHT. *Ueb. Riesenzellen in Elfenbeinstiften zur Heilung einer Pseudarthrose eingekeilt waren*, Med. Cent.—Blat. 1877, N° *welche*. 26 p. 465.

[3] RANVIER, Arch. de physiol., 1868, p. 72.

En comparant maintenant ces résultats avec ceux de NEUBER qui a fait de son côté une étude spéciale du mode de résorption du cartilage osseux, on verra qu'ils diffèrent sensiblement les uns des autres.

NEUBER [1] a vu en effet les tubes décalcifiés, introduits dans les plaies pour y remplir l'office de drains, disparaître *rapidement* et *complètement* dans l'immense majorité des cas. Et voici comment, d'après lui, s'effectue cette disparition.

Dans des cas exceptionnels, s'il arrive que la plaie suppure abondamment, la substance du tube perd de sa consistance, s'imbibe, se gonfle, devient mucoso-gélatineuse; les parois ainsi ramollies et comprimées par les tissus ambiants s'affaissent et s'appliquent l'une contre l'autre de façon à oblitérer la lumière du tube. Puis le tout se fond dans les liquides de la plaie, ou est éliminé par petits fragments.

Dans les cas ordinaires, c'est-à-dire ceux où la plaie tend à une guérison régulière, les drains à parois épaisses ne commencent à présenter d'altérations qu'après vingt-quatre heures écoulées. A partir de ce moment, la surface s'érode, devient raboteuse et s'amincit en proportion. Le quatrième ou le cinquième jour, les parois sont déjà perforées et la perte de substance s'étend rapidement, à partir de ce moment, vers la profondeur et autour des œils latéraux du tube. Au bout de dix à douze jours, il ne reste ordinairement plus le moindre vestige de drain dans la plaie. On retrouve seulement sous le pansement la portion libre du tube. Il s'agit donc ici d'une sorte de *corrosion* et non d'une simple *liquéfaction* comme dans le premier cas.

L'examen microscopique donne les résultats suivants. Les granulations de la plaie enveloppent d'abord le drain de toutes parts; puis elles pénètrent par les ouvertures latérales dans l'intérieur du tube dont elles compriment énergiquement les parois. Bientôt, la surface de ces dernières devient rugueuse,

[1] NEUBER. *Ueber die Veränderungen decalcinirter Knochenröhren in Weichtheilswunden und fernere Mittheilungen über den antiseptischen Dauerverband*. Arch. f. kl. Chir. Bd XXV, 1880, p. 116.



inégale et cela surtout dans les points où se fait la végétation la plus active. Les granulations s'enfoncent de plus en plus dans la substance cartilagineuse, y creusent des *lacunes* de plus en plus larges et de plus en plus profondes et finissent par la perforer et par la détruire. Au bout d'un certain temps, le tissu de granulations a pris ainsi la place du tube.

Les granulations représenteraient donc ici l'agent effectif de la résorption. Il s'accomplirait là un travail analogue à celui que l'on observe si souvent dans les conditions pathologiques. D'après les propres expressions de NEUBER, on serait fort embarrassé de décider d'après l'image microscopique si l'on a affaire à un drain entrepris par le travail d'érosion ou bien à un fragment d'os affecté d'ostéite granulante.

Le *temps* nécessaire à la résorption complète est variable suivant les individus : il semble être en rapport avec l'activité de la nutrition générale et les conditions locales de la plaie. Les drains à parois minces disparaissent naturellement plus vite que les autres; on ne les retrouve déjà plus au bout de trois à quatre jours.

Mais NEUBER a rencontré aussi des cas où le tube se maintenait beaucoup plus longtemps dans la plaie, et il a pu constater que ceci se produisait lorsqu'un caillot venait tout d'abord obturer la lumière du tube. Il a observé le fait dans une ablation du sein où la réunion avait été obtenue sans suppuration après 14 jours. Un drain n° 1, à parois épaisses, avait été placé dans l'aisselle. Un peu plus de deux mois après l'opération, un tronçon du drain, d'une longueur de 4 centimètres fut retrouvé au milieu d'un *caillot sanguin organisé;* il ne présentait d'autre altération que des dentelures à l'une de ses extrémités; la lumière du tube et ses trous latéraux étaient remplis d'un coagulum organisé adhérant légèrement à la paroi du drain. Sur environ 200 cas, c'est le seul où la résorption n'ait pas eu lieu, et NEUBER pense qu'il ne faut pas y attacher trop d'importance au point de vue de la pratique chirurgicale, parce qu'on peut éviter cette éventualité en choisissant des tubes plus courts et que le séjour du drain au milieu d'un caillot organisé est tout à fait inoffensif.

Il peut arriver enfin que le tube reste longtemps inaltéré lorsqu'il se trouve placé sous un lambeau de tissu gangrené ; ses couches superficielles ne se ramollissent alors que lentement et le temps nécessaire pour que le ramollissement s'effectue est en rapport avec les conditions d'humidité du milieu.

Les résultats de Neuber peuvent être résumés dans les propositions suivantes :

1° La disparition du cartilage osseux s'effectue presque constamment d'une manière rapide et complète ;

2° Elle a lieu par une sorte d'usure lacunaire résultant de l'action des granulations sur les surfaces du drain et ne différant pour ainsi dire point de celle que l'on observe dans les ostéites fongueuse ;

3° Dans les cas relativement rares où le drain reste plongé pendant longtemps dans une sécrétion purulente ou catarrhale, il disparaît plutôt par une sorte de gélatinification avec élimination ou dissolution ultérieure ;

4° Le drain peut enfin, mais tout à fait exceptionnellement, se maintenir dans les tissus pendant plusieurs semaines, alors même que la guérison de la plaie s'accomplit régulièrement ; mais c'est seulement quand il se trouve logé dans un caillot sanguin : dans ce cas, le drain conserve intégralement à peu près sa consistance et sa forme.

On voit qu'aucune de ces éventualités ne répond à ce que j'ai moi-même observé. Il ne s'est produit, dans mon cas, ni une destruction progressive par arrosion lacunaire, ni un gonflement gélatineux avec liquéfaction ultérieure, mais une désintégration toute particulière, je dirais presque *méthodique* de la substance osseuse décalcifiée.

J'ai cherché en vain, dans les nombreux travaux auxquels a donné lieu l'étude de la raréfaction des os, l'indication d'un processus analogue à celui que j'ai décrit. Pour ce qui regarde la résorption physiologique, Strawinsky [1] aurait observé la décomposition de l'os en petits fragments finement

[1] Strawinsky. *Ueb. Knochenresorption und über die als unmittelbare Producte der Resorption auftretenden Riesenzellen*. Warshau, 1876.



granuleux après une décalcification préalable. Mais, d'après lui, ces petites masses granuleuses formeraient des myéloplaxes dont les noyaux proviendraient de la prolifération des corpuscules osseux restés dans les fragments. Les pertes de substance amenées par cette métamorphose ne seraient autre chose que les lacunes de Hoswhip.

Dans l'ordre pathologique, Morisani[1] a signalé l'existence d'une couche granuleuse interposée entre la substance de l'os et la couche résultant de sa décomposition fibrillaire.

Mais l'auteur est tenté lui-même de l'attribuer à l'action des réactifs décalcifiants ; il ne l'a d'ailleurs observée que dans les cas où l'ostéite offre une marche rapide et s'accompagne de troubles de nutrition très intenses.

On voit que la formation de cette bande granuleuse de Morisani, pas plus que la fragmentation de Strawinsky, n'ont en réalité rien de commun avec notre désintégration granuleuse.

Reste à trouver l'explication du processus.

Il ne s'agit évidemment pas ici d'une chondrostérèse ostéoclastique comme celle qui semble intervenir dans la destruction lacunaire, ni d'une action des cellules lymphatiques sur les parois des canaux de Havers semblable à celle que Volkmann aurait observée dans l'ostéite vasculaire, ni d'un travail analogue à la canaliculisation pathologique. On ne peut pas admettre non plus l'influence d'une simple macération, car elle devrait aboutir à la transformation gélatineuse de Neuber, qui s'empare indistinctement de toute la masse cartilagineuse, tandis que, dans notre cas, la destruction du tissu s'opère, comme je l'ai dit, d'une façon presque méthodique.

Il m'a semblé que la solution du problème devait être cherchée dans la *dualité histochimique* de la matière cartilagineuse de l'os. On sait, en effet, aujourd'hui que le cartilage osseux se compose de deux parties intégrantes parfaitement distinctes au point de vue morphologique et douées de propriétés chimiques différentes. Ranvier avait trouvé la raison immédiate de la disposition lamelleuse de l'os adulte dans

[1] Morisani. *Contribution à l'étude de l'ostéite destructive.* Arch. de physiol., 1881, n° 6 (voy. Pl. XXV, fig. 2).

l'alternance régulière de deux couches d'aspect différent : l'une *homogène*, l'autre *striée:* la première continue, la seconde segmentée par une série de petits « ponts » allant d'une lamelle homogène à l'autre en traversant la lamelle striée.

D'autre part, von Ebner[1] est parvenu, à la suite d'une étude plus approfondie encore de la substance osseuse, à déterminer la cause intime de cette différence d'aspect.

Il a reconnu que la substance fondamentale de l'os était formée par des *fibrilles conjonctives non calcifiées* logées dans une *substance cimentaire* monoclaste, analogue à celle qui réunit en faisceaux les fibrilles du tissu conjonctif, mais qui se trouve ici imprégnée de sels calcaires. Les fibrilles sont groupées en fascicules de 2 à 3 μ d'épaisseur et la disposition lamellaire de l'os provient de la direction différente de ces faisceaux. Si l'on étudie à un fort grossissement une coupe d'un système de Havers obtenue par une section perpendiculaire à l'axe du canal et convenablement préparée, on y distingue des lamelles *ponctuées* alternant avec des lamelles *striées*. Les premières, qui ont un aspect mat, correspondent aux lamelles striées de Ranvier : elles doivent leur apparence ponctuée à ce fait que les fibrilles conjonctives y sont divisées perpendiculairement à leur axe. Les secondes, qui ne sont autre chose que les lamelles homogènes de Ranvier, offrent en réalité une striation délicate ; elles sont plus brillantes que les autres et constituées par des fibrilles conjonctives coupées dans le sens même de leur axe. Les fibres de Sharpey sont simplement des *faisceaux* conjonctifs aberrants un peu moins calcifiés que les autres. La composition fibrillaire est particulièrement apparente sur les os décalcifiés par une solution de chlorure sodique à 10-15 0/0 additionnée d'acide chlorhydrique (1-3 0/0).

La couche la plus élémentaire formée par la juxtaposition régulière des faisceaux constitue la lamelle *primitive*. La réunion de plusieurs lamelles primitives produit les lamelles *secondaires*. — La substance cimentaire est la plus abon-

[1] Von Ebner. *Ueb. den feineren Bau der Knochensubstanz.* Sitzungsber. der K. Akad. d. Wiss. in Wien. Bd LXXII, III Abth. Juli Heft 1875. Wien, 1876.



dante entre les lamelles primitives, un peu moins abondante entre les faisceaux, très rare entre les fibrilles dans l'intérieur même des faisceaux.

D'après VON EBNER[1], les corpuscules osseux n'occuperaient jamais l'intérieur des lamelles primitives ; ils siégeraient exclusivement dans l'épaisseur ou sur les bords des lamelles secondaires. Ils seraient en outre isolés des faisceaux conjonctifs par une couche particulière (capsule de NEUMANN) composée de substance cimentaire[2].

Quant à l'agencement des *systèmes*, les systèmes de Havers, ou systèmes spéciaux, et les systèmes intercalaires sont d'habitude nettement séparés par des lignes de démarcation très nettes que VON EBNER a appelées *lignes cimentaires* (*Kittlinien*) et que RANVIER désigne sous le nom de *lames intermédiaires*. Ces tractus ne sont jamais traversés par les faisceaux conjonctifs ni par les canalicules osseux provenant des systèmes circonvoisins. Nulle part d'ailleurs, il n'existe de solution de continuité entre les systèmes au niveau des lignes cimentaires. Mais VON EBNER dit expressément que la cohésion de la masse osseuse est ici moins grande qu'entre les lamelles formant les éléments intégrants d'un système quelconque.

L'ensemble de ces données peut conduire, me semble-t-il, à une conception simple et rationnelle du processus que j'ai décrit.

Il suffit en effet d'admettre que la substance cimentaire, plus accessible à l'action dissolvante des sucs parenchymateux, est celle qui a subi les premières atteintes du travail destructeur. La dissolution a dû s'effectuer tout d'abord au niveau des *lignes cimentaires*, c'est-à-dire là où le ciment existe en plus grande abondance et où la cohésion est naturellement la plus faible (V. EBNER). Les systèmes se sont ainsi trouvés isolés les uns des autres.

Puis le travail atrophique a pénétré plus profondément ;

[1] VON EBNER. *Ueb. Ranvier's Darstellung der Knochenstructur, etc.* Sitz. d. Wien. Akad. III Abtheil. Bd LXXV, März Heft. Wien, 1876.

[2] D'après STRELZOFF et LIEBERKUHN, les prolongements des corpuscules osseux contribueraient aussi à la lamellisation de l'os.

il a envahi la masse lamelleuse des systèmes qui déjà, dans les conditions physiologiques, semble subir une résorption incessante. A ne considérer que les systèmes de Havers, les lamelles périphériques et les lamelles axiales ont commencé par ressentir l'influence destructive du milieu, par la raison qu'elles se trouvaient le plus directement en contact avec les tissus étrangers. La matière cimentaire imbibée et gonflée a exercé une compression croissante sur les faisceaux et les fibrilles et en a déterminé l'atrophie. De là l'effacement des stries et, par suite, la disparition de l'aspect lamelleux qui caractérise le stade initial de la régression. Sous l'action de la même cause, la striation radiaire, due à la présence des canalicules osseux,—que l'on distingue déjà plus difficilement dans l'os décalcifié,—a également disparu et les couches entreprises ont pris ainsi un aspect tout à fait homogène.

La pénétration des liquides continuant à se faire de proche en proche, la substance cimentaire unissant les lamelles primitives et les lamelles secondaires s'est trouvée à son tour en contact avec eux. Comme elle présente là une masse relativement considérable, sa dissolution a nécessairement créé de véritables pertes de substance qui ne sont autre chose que les fissures concentriques observées dans les premières phases du processus.

J'ai dit qu'à partir de ce moment, il commençait à s'opérer une segmentation aboutissant à la formation de petits blocs quadrangulaires. La raison intime de cette fragmentation me paraît être la suivante : les lamelles primitives, bien que ne pouvant plus être *optiquement* décomposées en leurs éléments, n'en conservent pas moins virtuellement leur structure. Les canalicules osseux, en particulier, sont oblitérés mais non atrésiés. Ils constituent encore des solutions de continuité de la substance osseuse, — et bien que ces cavités soient d'une exiguïté idéale, l'espace sera toujours suffisant pour que les liquides extérieurs puissent y pénétrer. Il se produira dès lors une dissolution des parois qui aura pour effet d'agrandir sensiblement la cavité. Il se formera de cette façon des fissures à disposition radiée qui, en se combinant géométriquement aux fissures concentriques, donneront lieu à la

formation des blocs quadrangulaires. La granulification de ces blocs ne sera que la continuation du même processus.

Si même l'on admet avec von Ebner que les canalicules osseux ne sont pas la cause de la striation radiaire normale et que celle-ci est déterminée par la présence des jetées de substance striée, on concevra plus facilement encore la production des fissures rayonnantes et par suite des blocs quadrangulaires. Le vide virtuel correspondant aux fibrilles et aux faisceaux conjonctifs disparus remplirait ici le même office que les canalicules osseux.

Le travail régressif que je viens de suivre pas à pas pour un système de Havers s'accomplit suivant le même procédé dans les systèmes intercalaires.

Mais pourquoi ces derniers disparaissent-ils plus vite que les autres? Sans doute parce qu'ils sont déjà physiologiquement prédisposés à la résorption. C'est en effet sur leurs bords et non sur ceux des systèmes de Havers que l'on rencontre à l'état normal les lacunes de Howship (v. Ebner). Les systèmes de Havers sont aussi toujours de formation plus récente et la vitalité de la jeunesse les préserve en quelque sorte contre les causes de destruction qui les assiègent.

Le processus peut donc se résumer dans les deux phases suivantes : *Imbibition et gonflement de la substance cimentaire et atrophie consécutive des éléments conjonctifs, puis dissolution de la matière cimentaire.*

Un dernier détail mérite de fixer l'attention. Il concerne les corpuscules osseux. J'ai constaté que ces derniers, en certains points, tendaient à s'envelopper d'une couche homogène et réfringente assez épaisse et à prendre en même temps sur une coupe une forme presque linéaire. Si les corpuscules aplatis se rencontraient indifféremment dans tous les points du système, on pourrait les considérer comme des *confluents lacunaires* de Ranvier (corpuscules osseux en voie d'atrophie physiologique). Mais leur localisation exclusive dans les régions altérées ne permet point de leur attribuer cette qualité. Il y aurait plutôt lieu de supposer, ici comme ailleurs, un gonflement notable de la capsule de substance cimentaire

qui entoure le corpuscule, gonflement qui aurait pour effet naturel d'en rapprocher les parois.

Je me suis borné jusqu'ici à étudier les phases de la métamorphose atrophique du cartilage osseux. Mais si l'on examine les rapports établis entre les vestiges osseux et le tissu circonvoisin, on constate du premier coup d'œil un fait bien remarquable. Partout où un intervalle s'est formé entre les îlots cartilagineux, partout aussi où un canal occupe le centre d'un système, des *fibres nerveuses* sont venues s'engager dans ces espaces et les ont comblés sans y laisser le moindre vide (*fig.* I, *h; fig.* II, *c; fig.* III, *a, b, c; fig.* IV, *a, b, c*). Rien n'est plus frappant que l'aspect offert par la coupe transversale d'un système de Havers (*fig.* II, *c*). Un véritable bouquet de fibres nerveuses a remplacé le vaisseau qui, dans l'os normal, en occupait la cavité.

On se trouve donc là en présence d'une sorte d'*ostéo-névrome artificiel* qui est certainement la première production de ce genre que l'on ait jamais rencontrée.

La singularité du fait m'a engagé à étudier d'assez près les rapports du tissu nerveux et de la substance ostéoïde. Sur des coupes transversales et bien perpendiculaires à l'axe d'un canal, les fibres montrent toutes une section circulaire; sur les coupes longitudinales, on rencontre un faisceau d'apparence homogène composé de fibres exactement parallèles. Sur certaines préparations, on voit des fibres s'engager horizontalement dans un conduit allongé et ouvert seulement à l'une de ses extrémités, puis, au moment d'en atteindre le fond, s'infléchir et remonter ensuite perpendiculairement au plan de la coupe. Ceci s'observe quand le cul-de-sac qui paraît être le fond du canal n'est autre chose que la section d'un conduit vertical dans lequel vient déboucher le canal courant horizontalement.

Il résulte de tout ceci que les fibres nerveuses suivent fidèlement la direction des canaux dans l'intérieur desquels elles se sont engagées.

Ce sont également des fibres nerveuses qui remplissent les espaces irréguliers que la résorption des lamelles interca-

laires a creusés dans la masse. Là, sauf quelques rares exceptions, les fibres nerveuses sont dirigées longitudinalement, c'est-à-dire parallèlement à l'axe du tube et par conséquent à celui du nerf régénéré.

Les fibres nerveuses ne sont pas partout les mêmes et ne sont pas partout non plus agencées de la même façon. Le plus souvent, dans la zone qui confine immédiatement aux îlots cartilagineux, les fibres nerveuses sont plus petites, moins colorées. Quelques-unes même sont réduites au cylindraxe. Presque toutes sont entourées d'une couche relativement épaisse d'une substance homogène et réfringente (*gaine vitreuse*). D'habitude, les contours extérieurs de cette gaine sont assez régulièrement circulaires; mais pour les fibres qui sont appliquées tout contre le mur osseux, la coupe affecte parfois une forme oblongue, le grand diamètre étant dirigé parallèlement au bord de l'os : on dirait que les éléments en question n'ont pu trouver place à côté des autres qu'en se faisant le plus minces possible.

On remarque de plus, toujours dans les environs immédiats des îlots, que les fibres nerveuses sont pour la plupart isolées. Lorsqu'elles forment des faisceaux, ceux-ci se composent seulement de quelques fibres. Tandis que plus en dehors les faisceaux sont plus volumineux et renferment un plus grand nombre d'éléments (*fig.* V, *a*).

Tout ceci semble démontrer que les fibres situées au voisinage des surfaces cartilagineuses sont plus jeunes que les autres, et qu'elles se développent seulement au fur et à mesure que s'opère la résorption du tissu ostéoïde.

Quant au tissu stromatique, il est partout constitué par une masse conjonctive élastique dont les faisceaux s'écartent simplement pour recevoir les fibres nerveuses, en sorte que les faisceaux nerveux, même les plus volumineux, ne possèdent ni gaine de *Henle*, ni gaine lamellaire.

CONCLUSIONS.

1° Le cartilage osseux peut persister pendant un temps très long (4 mois) dans l'intérieur des tissus;

2° Il y subit à la longue une involution atrophique caractérisée par les phases suivantes :

Disparition des éléments morphologiques. — Disjonction des lamelles. — Segmentation grossière de la masse en blocs quadrangulaires. — Granulification, déhiscence et dissolution de ces fragments;

3° Ces changements sont déterminés par l'imbibition progressive et la liquéfaction ultérieure de la matière cimentaire;

4° Le processus atrophique s'empare d'abord des systèmes intermédiaires et n'atteint les systèmes de Havers qu'en dernier lieu;

5° Il s'accomplit tout entier sans l'intervention des éléments morphologiques (ostéoclastes, granulations, etc.) qui sont les facteurs habituels de la résorption physiologique et de la raréfaction pathologique des os;

6° Avant la destruction complète de l'os, ses cavités préexistantes (canaux de Havers) et ses cavités adventives (intervalles creusés entre les îlots) servent de guide à la néoplasie nerveuse. Et puisque les parois de ces cavités sont constituées par un tissu mort qui ne peut fournir aux fibres nerveuses des éléments de nutrition et d'accroissement, il faut en conclure que ce ne sont pas des conditions organiques, mais des influences *mécaniques* qui règlent la croissance du tissu nerveux périphérique. C'est là une confirmation nouvelle et tout objective de la loi générale établie par Ranvier.

EXPLICATION DES FIGURES DE LA PLANCHE XIII.

Fig. 1. — Ocul. 3, Obj. 9. H. Section transversale d'un îlot formé par un système de Havers complètement isolé pris dans la région marginale de la plaque. Montre les différentes phases de la désintégration du cartilage osseux. Le processus est beaucoup plus avancé dans la partie gauche de l'îlot. La zone *c* est encore intacte. Les zones *a* et *d* sont devenues amorphes. En *g*, la segmentation est très avancée. *e* et *f*, corpuscules osseux atrophiés. deux tubes nerveux dans le canal central.



FIG. 2. — Un îlot de Havers. Section transversale. Montre nettement la fragmentation en blocs quadrangulaires. *a*, fissures concentriques, *b*, fissures radiées, *c*, canal central renfermant plusieurs fascicules de fibres nerveuses.

FIG. 3. — Un groupe de systèmes de Havers à divers degrés d'altération. *A*, un îlot fortement fragmenté mais conservant encore son canal central *a* à demi rempli de fibres nerveuses. *B*, un îlot presque complet coupé obliquement; *d*, son canal central occupé par des éléments nerveux. *C*, un îlot à un stade de régression un peu moins avancé que celui de la figure 2. *b*, son canal central ouvert, mais encore nettement circonscrit, avec les fibres nerveuses qui en occupent la cavité. En *c*, fascicules nerveux. Les systèmes intermédiaires ont disparu et ont été remplacés par du tissu fibreux.

FIG. 4. — Un îlot dont une des moitiés a disparu, laissant le canal central largement ouvert. *a*, fibres et fascicules nerveux logés à même dans le stroma fibreux. *b*, quelques fibres occupant une partie de l'espace primitivement dévolu aux lamelles intermédiaires.

FIG. 5. — La ligne limitant la figure à droite marque le contour extérieur d'un îlot. *b*, fibres à gaine vitreuse et faisceaux nerveux; les fibres de la couche interne sont pour la plupart petites et isolées; celles de la couche externe sont plus volumineuses et réunies en faisceaux. *a*, fibre oblongue appliquée contre le cartilage.

VII

OBSERVATIONS HISTOLOGIQUES SUR LES LÉSIONS DES MUSCLES DÉTERMINÉES PAR L'INJECTION DU MICROBE DU CHOLÉRA DES POULES, SUR LE SÉQUESTRE ET SUR LA POCHE QUI LE CONTIENT,

par **V. CORNIL**, professeur d'anatomie pathologique
à la Faculté de médecine de Paris.

Voyez planches 14 et 15).

M. Pasteur a montré, dans ses admirables recherches sur le choléra des poules, que le microbe de cette maladie, injecté sous la peau, au niveau du muscle pectoral, détermine une tumeur ou plutôt une inflammation intense de ce muscle. Si le liquide de culture dont on se sert contient le microbe du choléra à son état de virulence le plus élevé, l'animal en expérience meurt dans les vingt-quatre heures. On sait que ce virus atténué est devenu un vaccin entre les mains de M. Pasteur. Entre le vaccin et le virus le plus virulent, M. Pasteur a obtenu des liquides de culture qui, bien que ne causant pas la mort, déterminent une inflammation musculaire intense suivie elle-même de la mortification d'une partie du muscle pectoral, d'un *séquestre* qui s'isole au milieu du muscle normal dont il est séparé par une membrane ou poche. Ce séquestre se résorbe spontanément, plus ou moins rapidement suivant l'intensité de l'inflammation primitive, et il disparaît plusieurs mois après l'inoculation.

J'ai étudié, au point de vue de l'histologie pathologique,

ces divers phénomènes et en particulier la structure du séquestre et de la membrane qui le contient, membrane qui est l'agent essentiel de sa résorption. M. Pasteur a bien voulu mettre à ma disposition la plupart des pièces qui ont servi de base à cette étude. Qu'il me soit permis de lui en témoigner ici toute ma reconnaissance.

Ce mémoire comprend trois parties :

1° Les résultats obtenus à la suite de l'injection sous-cutanée, au niveau du muscle pectoral, du liquide de culture le plus virulent, c'est-à-dire l'inflammation parasitaire aiguë. A ce propos, nous comparerons cette inflammation spéciale avec celle qui succède à l'injection du microbe du charbon symptomatique dans les muscles.

2° Les phénomènes d'inflammation parasitaire chronique, la mortification du muscle, la formation et l'isolement du séquestre observés à la suite de l'injection du microbe du choléra assez atténué pour ne pas causer la mort.

3° La résorption du séquestre, la structure spéciale et le rôle de la membrane qui l'entoure[1].

A. — Phénomènes aigus.

Lésions du tissu conjonctif et du muscle pectoral produites par l'inoculation du liquide de culture le plus virulent.

On injecte avec la seringue de Pravaz une goutte de liquide de culture virulent dans le tissu conjonctif sous-cutané au niveau de l'un des muscles pectoraux. L'inoculation étant faite d'un seul côté, il sera facile, par la comparaison du côté injecté avec le côté normal, d'apprécier les lésions qui sont tout à fait caractéristiques à l'œil nu.

Vingt-quatre heures environ après l'injection, l'animal ayant succombé ou ayant été sacrifié, on voit, en le dissé-

[1] Les faits contenus dans ce mémoire ont été exposés complètement dans les leçons que j'ai faites, au mois de mai 1882, à la Faculté de médecine et les préparations qui s'y rapportent ont été montrées à mes auditeurs de l'école pratique.

quant, que la peau est doublée d'un tissu conjonctif infiltré par un exsudat gélatiniforme, de couleur jaune, semi-transparent, ayant la friabilité de la fibrine. Entre la peau mince de la poule et l'aponévrose superficielle du grand pectoral, on trouve, au milieu du tissu conjonctif lâche, une masse plus ou moins considérable de cet exsudat gélatiniforme jaune, qui se laisse facilement dissocier en membranes minces ou en fibrilles lorsqu'on le déchire avec une pince ou avec des aiguilles. Il se déchire facilement en présentant des cassures nettes comme la fibrine. En étalant sur une lame de verre un petit fragment qu'on examine au microscope, on y observe une quantité considérable de microbes du choléra des poules.

Pour obtenir des préparations colorées de cet exsudat, on peut faire, avec les aiguilles, la dissociation d'un petit fragment, le colorer avec une solution aqueuse de violet 5 B à 1 pour cent, recouvrir d'une lamelle et examiner après avoir chassé par de l'eau distillée le surplus de la solution qui se trouve entre les deux verres. On voit alors les microbes colorés et en mouvement, isolés ou associés deux par deux, ou en série de trois ou quatre. Ces microbes sont situés au milieu de filaments de fibrine et il existe aussi, à côté d'eux, quelques cellules lymphatiques. (Voyez figure 1, pl. XIV.)

Voici un autre procédé que j'ai employé pour faire des préparations de l'exsudat fibrineux et du tissu conjonctif : on étale sur une lame de verre une membrane mince de fibrine ou de tissu conjonctif. On laisse sécher pendant un quart d'heure ou une demi-heure jusqu'à ce que la membrane soit adhérente au verre. On enlève alors la membrane avec une pince ; il reste presque toujours, sur la lame de verre, une pellicule très mince qui y adhère. On colore cette dernière avec le violet de méthylaniline 5 B, on lave à l'eau distillée, puis à l'eau additionnée d'une solution de carbonate de soude et on examine dans l'eau. La figure 1 (pl. XIV) a été dessinée d'après une préparation obtenue par ce procédé de l'extension et de la semi-dessiccation. Si l'on veut conserver ces pièces dans le baume du Canada, il suffit de les faire sécher à l'air, puis de les passer dans la flamme d'une lampe à alcool. On ajoute ensuite une goutte de baume et on recouvre

de la lamelle. On peut encore, lorsque la coloration par le violet de la préparation est très intense, déshydrater par l'emploi simultané de l'alcool et de l'essence de girofle, puis monter dans le baume.

Les préparations de l'exsudat, au lieu d'être faites comme précédemment sur les pièces fraîches, peuvent être obtenues à l'aide de pièces conservées dans l'alcool. Les coupes minces qu'on pratique alors sont traitées comme les préparations fraîches par les mêmes liquides colorants, puis examinées dans l'eau. On peut aussi les conserver dans le baume après les avoir déshydratées. La figure 5, pl. XIV, est dessinée d'après une coupe d'un exsudat fibrineux contenu dans le tissu conjonctif du muscle. Les fibrilles de fibrine, *b*, sont minces et présentent entre elles des microbes *c* et des cellules lymphatiques *a*.

L'exsudat gélatiniforme jaune infiltré dans le tissu conjonctif sous-cutané est donc, en résumé, composé de fibrine, de cellules lymphatiques et de microbes en grande quantité. On obtient un peu de liquide en le dilacérant. Bien que cet exsudat ne ressemble pas, à l'œil nu, à celui du phlegmon ou de la suppuration phlegmoneuse, il n'en est pas moins vrai qu'il s'en rapproche beaucoup par ce fait qu'il est constitué par de la fibrine et des cellules lymphatiques. Sa couleur jaune est en grande partie due à la présence de la graisse sous-cutanée. C'est un mode particulier de l'inflammation phlegmoneuse causée par le microbe du choléra des poules.

Une inflammation très intense existe aussi dans le tissu conjonctif profond de la peau et dans tout le tissu cellulo-adipeux.

Ainsi que le montre la figure 1 (pl. XIV), les faisceaux du tissu conjonctif sont dissociés ; leurs fibrilles sont séparées par une quantité incommensurable de micro-organismes et par quelques cellules lymphatiques migratrices. Les cellules fixes de tissu conjonctif sont aussi augmentées de volume et leurs noyaux ovoïdes sont plus gros qu'à l'état normal.

Après avoir disséqué le tissu conjonctif sous-cutané rempli des exsudats jaunâtres précédemment décrits, on arrive sur la surface de l'aponévrose du muscle pectoral. Cette aponé-

vrose est tendue, de couleur jaunâtre et le muscle sous-jacent est épaissi, saillant, ce qui est très manifeste lorsqu'on le compare à celui du côté opposé.

Lorsqu'on a sectionné, avec le scalpel l'aponévrose et le muscle tuméfié, en suivant la direction des faisceaux musculaires, on reconnaît que l'aponévrose est épaissie, opaque, recouverte à sa surface de dépôts pseudo-membraneux jaunes. Le muscle a perdu ses caractères physiques normaux. Au lieu d'être pâle, blanc, ou légèrement rosé, semi-transparent et d'une mollesse élastique toute particulière, il est devenu gris, opaque, d'aspect lardacé, dense et dur en apparence, bien que friable en réalité. Il a doublé ou même triplé d'épaisseur dans sa partie la plus saillante. C'est au voisinage de la piqûre que le muscle est le plus épaissi. La tumeur qu'il forme va en s'atténuant de ce point pris comme centre jusqu'à la périphérie. Elle envahit ainsi la moitié ou les deux tiers de l'un des muscles pectoraux. Dans la masse centrale de la tumeur, cette infiltration grise est à son maximum d'intensité ; cependant le muscle altéré a conservé son aspect fasciculé et il est facile de voir à l'œil nu, sur des sections parallèles à la direction des faisceaux, des bandes plus opaques et jaunâtres séparant les faisceaux gris.

Les bandes opaques répondent, comme nous le verrons bientôt en étudiant les coupes au microscope, à une inflammation phlegmoneuse du tissu conjonctif situé entre les faisceaux secondaires du muscle ; les faisceaux gris ne sont autres que ces faisceaux musculaires. La lésion est moins intense à la périphérie de la tumeur, de telle sorte que des faisceaux gris et opaques sont irrégulièrement séparés par des faisceaux musculaires rosés ou blancs et semi-transparents. On observe en effet à la périphérie une congestion, un remplissage des vaisseaux par du sang qui n'existent pas au centre de la tumeur.

M. Pasteur a examiné ces muscles en les dissociant avec les aiguilles et, en même temps qu'il y voyait en grande quantité l'organisme du choléra des poules, il a constaté que les faisceaux musculaires se fragmentaient avec la plus grande facilité.

Ce procédé de dissociation d'un muscle à l'état frais par les aiguilles n'est pas suffisant pour en apprécier les lésions ; les tiraillements qui en résultent peuvent en effet occasionner artificiellement des cassures difficiles à distinguer de celles qui se sont produites pendant la vie. Aussi ai-je fait au rasoir, soit sur le muscle frais, soit sur le muscle placé pendant vingt-quatre heures dans l'alcool, des coupes parallèles à la direction des muscles. Ces coupes, examinées sans coloration, présentent une fragmentation transversale des muscles aussi caractérisée que possible. Chacun des petits fragments paraît homogène, brillant, transparent ; il représente un disque transversal comprenant toute l'épaisseur du faisceau primitif, et ces faisceaux sont tous divisés en une quantité considérable de blocs minces séparés par des interstices obscurs dans lesquels on voit les bords irréguliers des fragments contigus. Ces fragments ne sont généralement pas plus épais que le faisceau primitif qu'ils remplacent ; mais cependant il n'est pas rare d'en trouver qui sont gros, d'un diamètre supérieur à celui du faisceau primitif et aux deux extrémités desquels on observe un resserrement du sarcolemme qui les contient.

Sur les coupes colorées au picrocarminate d'ammoniaque, les blocs musculaires sont colorés en rouge. (Voyez *fig.* 2, *pl.* XIV). Cette lésion ressemble beaucoup à l'état cireux ou vitreux des muscles tel qu'on l'observe, par exemple, dans le muscle droit de certains malades atteints de fièvre typhoïde (dégénérescence cireuse de Zenker). Mais il n'y a jamais d'épanchement sanguin dans les parties altérées ainsi que cela s'observe quelquefois dans la fièvre typhoïde. Il est facile de se rendre compte de cette différence qui tient à ce que tout le tissu conjonctif situé entre les faisceaux primitifs et secondaires du muscle est enflammé de la même façon que le tissu conjonctif sous-cutané et qu'il est le siège d'un phlegmon avec oblitération des vaisseaux et arrêt de la circulation. Les bandes plus ou moins épaisses et un peu jaunâtres, opaques, qu'on distingue déjà très bien à l'œil nu, ne sont autres que le tissu conjonctif qui sépare les faisceaux secondaires du muscle, tissu conjonctif infiltré de microbes, de cellules lymphatiques et de fibrine.

On se rend très bien compte de cette disposition en jetant un coup d'œil sur la figure 2, pl. XIV, qui donne, à un grossissement de 40 diamètres une coupe du muscle pectoral durci dans l'alcool, vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée. Les faisceaux musculaires primitifs *a*, *b*, sont divisés transversalement en une infinité de petits fragments. De larges bandes moins colorées *c*, *d* représentant le tissu conjonctif qui sépare les faisceaux secondaires, sont occupées par des cellules lymphatiques et des micro-organismes situés au milieu d'un réticulum de fibrine.

Sur ces préparations, les vaisseaux capillaires apparaissent oblitérés, remplis de cellules lymphatiques et de micro-organismes, ce qui s'oppose à toute hémorragie.

L'examen des mêmes coupes à un fort grossissement permet d'en apprécier tous les détails et d'analyser complètement les lésions.

La figure 5, dessinée à 400 diamètres, représente le tissu conjonctif du muscle rempli de l'exsudat phlegmoneux spécial au choléra des poules, fibrilles de fibrine, cellules lymphatiques et microbes en quantité. La préparation avait été colorée au violet de méthylaniline 5B.

Lorsqu'on examine des coupes qui ont été colorées seulement par le picro-carminate, les microbes ne sont pas colorés, mais comme tous les autres éléments ont fixé plus ou moins de carmin, on est sûr que les masses grenues et incolores qu'on trouve dans la préparation appartiennent à l'organisme du choléra des poules.

Examinons maintenant avec un fort grossissement les faisceaux musculaires : on s'assurera d'abord que les fragments transversaux résultant de la fragmentation des faisceaux primitifs ont conservé leur double striation longitudinale et transversale. La striation transversale n'est visible que dans la partie centrale de chaque fragment. Elle disparaît, en effet, au niveau de la cassure irrégulière qui sépare deux fragments. La striation est en outre, là où elle existe, beaucoup plus fine qu'à l'état normal ; les stries transversales sont plus rapprochées que sur un muscle sain, ce que j'explique par ce fait que chaque fragment de substance musculaire est revenu sur lui-même

et s'est tassé en vertu de son élasticité propre, cette rétraction rapprochant les unes des autres les stries transversales. Il en résulte que les blocs de substance musculaire paraissent tout d'abord plus homogènes, plus transparents, plus vitreux, plus réfringents qu'à l'état normal; leur striation exige, pour être rendue manifeste, un grossissement plus considérable que si l'on avait affaire à des muscles normaux.

Quelle est la cause de cette fragmentation des muscles? Je n'hésite pas à répondre que c'est la présence des microbes et des cellules lymphatiques migratrices dans l'intérieur des faisceaux primitifs qui en est le point de départ. Il est facile de constater ce fait de l'entrée des microbes et des cellules lymphatiques dans la gaine sarcolemmique, en contact avec la substance musculaire dont ils prennent la place et qu'ils détruisent partiellement.

Les figures 3 et 4 qui représentent : la première, deux faisceaux musculaires primitifs en long; la seconde, des faisceaux analogues sectionnés en travers, sont très démonstratives à cet égard. Elles se rapportent à un muscle pectoral examiné vingt-quatre heures après l'injection souscutanée du microbe.

Dans la figure 3, on a sous les yeux deux faisceaux musculaires : l'un, *a*, est remplacé en grande partie par des cellules lymphatiques et des microbes, et il n'y a de substance striée qu'en *d*. Le faisceau *b* est sectionné en tranches minces de tissu musculaire *m* finement strié, séparées par des lacunes *n*, au milieu desquelles on voit souvent des microbes et quelquefois des cellules lymphatiques. De plus, les cellules du sarcolemme *o* sont en prolifération.

La figure 4 présente une section transversale de ce muscle examiné au même grossissement que dans la figure 3. Sur cette préparation, les gaines sarcolemmiques sont tantôt remplies par un faisceau musculaire, ainsi que cela se voit en *b*, tantôt elles ne contiennent pas trace de substance musculaire et ne présentent plus à leur intérieur que des cellules lymphatiques et des microbes *a*.

Les séries de préparations faites après durcissement du muscle dans l'alcool, qu'elles soient parallèles ou perpendi-

culaires à la direction des faisceaux musculaires, se complètent donc les unes par les autres et démontrent que les microorganismes pénètrent, avec des cellules lymphatiques et de la fibrine, dans l'intérieur des gaines sarcolemmiques en détruisant, en dévorant par places la substance musculaire.

Il n'est pas rare de voir, sur les sections longitudinales de ces muscles altérés, des faisceaux primitifs remplacés complètement, dans une certaine étendue, par des cellules lymphatiques et des microbes. Ils ressemblent alors au tissu conjonctif enflammé de la même façon. On reconnaît qu'il s'agit bien de faisceaux musculaires parce que leur diamètre est régulier et le même que celui des faisceaux voisins plus ou moins fragmentés. De plus, on retrouve, de distance en distance, au milieu de l'exsudat, des fragments du faisceau primitif homogènes, réfringents ou finement striés.

Il est probable que des mouvements des muscles de l'aile, s'effectuant alors au sein de la substance musculaire altérée et rendue friable, entrent aussi pour une part dans cette fragmentation extraordinaire des faisceaux primitifs.

Quoi qu'il en soit, il est certain que vingt ou vingt-quatre heures après l'injection sous-cutanée de l'organisme du choléra des poules, le tissu cellulo-adipeux, l'aponévrose, le tissu conjonctif du muscle pectoral, les gaines du sarcolemme et la substance musculaire elle-même sont envahis par un exsudat semi-liquide, riche en fibrine, contenant des cellules lymphatiques et une quantité incroyable de microbes. Comme le sang charrie dans les capillaires des parties altérées beaucoup de cellules lymphatiques et de microbes, le courant sanguin ne tarde pas à s'y ralentir et à s'arrêter.

Le muscle altéré, comme solidifié, devenu compact, lardacé, opaque, est donc condamné dans sa partie centrale à une mortification locale, la circulation ne s'y faisant plus, son tissu propre étant étouffé par une quantité d'organismes, cellules lymphatiques et microbes, qui eux-mêmes sont trop pressés les uns contre les autres pour pouvoir trouver des matériaux suffisants à leur nutrition.

La mort (nécrose) frappera par conséquent à la fois la

substance musculaire, les cellules lymphatiques et les microbes ; ces derniers deviennent en effet les victimes du mal qu'ils ont causé, car en obturant les vaisseaux, en interrompant la circulation du sang, ils se coupent les vivres et meurent d'inanition.

Il en résulte un séquestre, une portion mortifiée que M. Pasteur a très bien décrite à l'œil nu, qui s'isole des parties voisines dont la circulation, dont la vie ont été conservées.

Nous étudierons bientôt l'histologie de ce séquestre, ses modifications, le mécanisme de sa séparation d'avec les parties voisines et toute la série des phénomènes qui marquent sa résorption spontanée.

Mais, auparavant, nous demandons au lecteur d'ouvrir une parenthèse et de montrer les analogies que présentent, avec les lésions déterminées par le choléra des poules, celles qui résultent d'une autre maladie parasitaire, le charbon symptomatique.

Lésions du tissu conjonctif et des muscles produites par le virus du charbon symptomatique.

J'ai injecté, dans les muscles fessiers de cobayes, de la sérosité sanguinolente desséchée d'abord, puis broyée dans de l'eau, qui m'avait été donnée par M. Arloing.

Vingt-quatre ou trente-six heures après l'injection, l'animal succombe après avoir présenté un œdème considérable de la partie injectée et du reste du corps. L'œdème de la peau est tel que les poils tombent et s'enlèvent aussi facilement que si l'on avait fait bouillir la peau.

La sérosité qui distend les mailles du tissu cellulaire est rosée, fluide et elle contient une grande quantité de bâtonnets rectilignes, cylindriques et égaux à leurs deux extrémités, ou ayant la forme de battants de cloche, avec une spore à l'une de leurs extrémités. Cette sérosité renferme toujours des globules rouges, des cellules lymphatiques et de la fibrine qui se coagule en minces filaments. On voit donc que la composition de l'exsudat, dans le charbon symptomatique, est la même que dans le choléra des poules; mais il y

a une quantité moindre de fibrine et de cellules lymphatiques. Aussi l'exsudat du charbon symptomatique est-il plus liquide, moins compact, moins opaque que celui du choléra des poules...

Les bacilli du charbon se colorent très facilement par le violet de méthylaniline. Il suffit, pour en avoir une bonne préparation, d'étendre sur une lamelle une mince couche de la sérosité, de laisser sécher à l'air, puis de passer la lamelle dans la flamme d'une lampe à alcool, de la baigner pendant dix minutes dans la solution de violet au centième, puis de laver à l'eau distillée et de monter dans l'eau.

Les muscles de la fesse et de la cuisse du côté où l'injection a été faite sont plus ou moins altérés. Leurs faisceaux sont devenus opaques, soit de couleur brune, soit de couleur grisâtre. Après les avoir fait durcir par un séjour de 24 heures dans l'alcool à 90°, on en fait des coupes minces suivant la direction des faisceaux, qu'on colore par le carmin seul ou bien par le carmin d'abord et par le violet de méthylaniline ensuite. Ces dernières, préparées par le procédé de Weigert, pourront être montées dans le baume.

Dans toutes les préparations ainsi obtenues, on constate une fragmentation transversale de la substance musculaire absolument identique à celle que nous avons figurée dans le choléra des poules. Ce sont les mêmes cassures obscures, les mêmes fragments vitreux, hyalins, réfringents, très finement striés lorsqu'on les examine avec un fort grossissement. Entre les fragments, dans la continuité du faisceau musculaire primitif et en dedans du sarcolemme, on rencontre presque toujours quelques bâtonnets. Souvent, on observe des bâtonnets au milieu de cellules lymphatiques, à la place de la substance musculaire, dans l'intérieur des gaines du sarcolemme. Il existe toujours aussi des colonnes de bâtonnets, généralement parallèles entre eux, situés dans le tissu conjonctif entre les faisceaux primitifs.

Mais c'est surtout dans le tissu connectif placé entre les faisceaux secondaires du muscle, qu'on trouve une quantité considérable de cellules lymphatiques migratrices épanchées, avec des myriades de bâtonnets et de la fibrine à l'état fibrillaire.

En injectant une faible quantité de liquide virulent, chez le cobaye, dans la masse musculaire de la fesse ou de la cuisse, on obtient souvent une lésion musculaire et un œdème moins intense, qui peuvent se terminer par la guérison ou ne causer la mort qu'au bout de plusieurs jours. Dans ces expériences, la lésion des muscles est exactement la même. Nous n'avons pas vu de mortification complète semblable au séquestre du choléra des poules, ce qui tient à ce que la circulation du sang n'est complètement interrompue en aucun point. On sait en effet que le microbe du charbon symptomatique, étant anaérobie, ne pénètre pas dans le sang et n'absorbe pas l'oxygène de ce liquide. De plus, l'exsudat déterminé par le charbon symptomatique est moins riche en fibrine et en cellules lymphatiques, moins compact, moins solide, moins obstruant que celui du choléra et tous les échanges nécessaires à la vie peuvent vraisemblablement s'effectuer dans le liquide de cet exsudat.

Le rôle des bacilles spéciaux du charbon symptomatique, considérés comme la cause de la fragmentation des faisceaux musculaires primitifs, est donc parfaitement net et démontré, aussi bien que celui du microbe du choléra des poules.

Le liquide exsudé dans le charbon symptomatique est constitué sur le même modèle que dans le choléra des poules. Ce sont les mêmes éléments venus du sang, sérum, globules rouges, cellules lymphatiques, fibrine : la proportion seule varie. Les micro-organismes, grains extrêmement petits dans l'un, bacilles dans l'autre, végètent en quantité considérable dans le liquide exsudé.

Comme M. Pasteur, pour reproduire le choléra des poules, injecte une goutte d'un liquide de culture tout à fait pur, il n'y a pas de doute que l'exsudat inflammatoire ne soit déterminé uniquement par le microbe du choléra. Pour déterminer le charbon symptomatique, nous avons injecté de la sérosité qui contenait autre chose que des bacilles, mais on ne peut méconnaître non plus le rôle de ceux-ci.

Nous devons nous demander par quel procédé les bactéries, introduites dans le tissu conjonctif, arrivent à produire une

inflammation phlegmoneuse. On peut supposer que les microbes du choléra, après avoir pénétré dans le tissu conjonctif et s'être multipliés dans les voies lymphatiques d'abord puis dans tout le sang, exercent une action irritative sur la tunique interne des vaisseaux. De la lésion de cette membrane résulteraient la diapédèse des cellules lymphatiques, la sortie des globules rouges et du sérum contenant de la fibrine. Le microbe du choléra étant aérobie, cette explication est toute naturelle. Pour le bacillus anaérobie du charbon symptomatique qui ne se trouve pas dans le sang, il ne peut attaquer les parois vasculaires que par leur tunique externe. Il devrait donc déterminer d'abord une irritation inflammatoire de la surface extérieure des petits vaisseaux et consécutivement une lésion irritative de leurs cellules endothéliales pour arriver à produire une diapédèse.

B. — Phénomènes chroniques.

Lésions du muscle pectoral consécutives à l'inoculation d'un virus atténué. Constitution et isolement du séquestre.

Après cette courte digression, nous revenons au choléra des poules. La lésion du muscle pectoral consécutive à l'inoculation du liquide de culture le plus virulent conduirait assurément à une mortification partielle du muscle et à un séquestre si l'animal en expérience vivait un temps suffisant. Mais l'intoxication générale est telle que la mort s'ensuit très rapidement. M. Pasteur, en inoculant des liquides de culture moins virulents, a pu observer les animaux pendant deux et trois mois de suite et étudier chez eux la mortification, puis l'isolement de la partie centrale de la tumeur musculaire et enfin sa résorption. Il a comparé ces faits à ce qui se passe dans les os nécrosés et il a donné par analogie le nom de séquestre à la portion mortifiée du muscle. L'assimilation est parfaitement légitime et bien que jusqu'ici l'on n'ait appliqué le mot de séquestre qu'au tissu osseux nécrosé, nous croyons qu'il convient de conserver la dénomination employée par M. Pasteur.

Voici la série des phénomènes que l'on observe à l'œil nu.

La partie centrale la plus altérée de la tumeur musculaire conserve d'abord, à peu de chose près, la même apparence que le premier jour; elle devient seulement plus sèche, tout à fait opaque et grise, et elle se tasse; sur une section, elle présente toujours ses lignes opaques et, faisceaux plus ou moins accusés; la périphérie du tissu musculaire altéré se déterge peu à peu et présente des vaisseaux dilatés et une coloration rouge. Du quatrième au sixième jour, on aperçoit, sur une section, des fentes qui séparent, par places, la portion mortifiée d'avec la partie vivante. Des faisceaux musculaires, opaques et mortifiés se continuent directement encore avec des faisceaux rouges ou bruns dans lesquels la circulation sanguine est parfaitement rétablie. Peu à peu la séparation s'effectue partout autour du séquestre qui est complètement isolé au bout d'une quinzaine de jours. Le séquestre s'est alors de plus en plus tassé, desséché et durci. Il est séparé des tissus vivants par une sorte de membrane mince vascularisée qui fait corps avec ces derniers et qui joue un rôle essentiel dans la résorption. Entre le séquestre et cette membrane il existe une sorte de détritus opaque, blanchâtre, grumeleux, qui n'a nullement l'apparence du pus.

La forme du séquestre est variable suivant son siège. Quelquefois, en effet, la portion mortifiée du muscle est tout à fait superficielle et comprend seulement l'aponévrose doublée d'une couche plus ou moins épaisse de tissu musculaire. Ces séquestres superficiels, minces, ayant de 1 à 2 ou 3 millimètres d'épaisseur, s'étalent dans une étendue variable sur le muscle qui se répare et se reconstitue très rapidement au-dessous d'eux.

Plus souvent, le séquestre siège au milieu du muscle pectoral et il s'entoure complètement d'une membrane qui est de toute part limitée à sa périphérie par des faisceaux musculaires. Lorsque cette membrane est constituée, c'est-à-dire trois semaines ou un mois, par exemple, après l'inoculation du virus, le tissu musculaire qui l'environne paraît absolument normal. Le séquestre emprisonné ainsi de toutes parts dans le muscle met beaucoup plus de temps à se résorber que le

séquestre superficiel qui, lui, est en dehors du muscle au milieu du tissu cellulaire sous-cutané.

Tels sont les phénomènes observés à l'œil nu qui marquent les diverses phases de l'isolement du séquestre. Etudions-les maintenant au microscope.

Soit d'abord une tumeur musculaire observée huit jours environ après l'inoculation et durcie par un séjour de 24 heures dans l'alcool. On fait des sections comprenant à la fois le séquestre et le muscle vivant dans les points où ces deux portions du muscle se continuent sans qu'il y ait d'interruption ni de fente, la section étant parallèle à la direction des faisceaux. On verra alors au microscope, dans la partie centrale mortifiée, des bandes granuleuses plus ou moins épaisses constituées par l'infiltration phlegmoneuse du tissu cellulaire interposé aux faisceaux secondaires des muscles. On reconnaît très bien, dans ces bandes, l'apparence fibrillaire du tissu conjonctif et de la fibrine, et les cellules lymphatiques. Celles-ci sont atrophiées, serrées les unes contre les autres, irrégulièrement sphériques. Leur noyau n'est plus visible. Ces travées sont parsemées de petites granulations brillantes qui ne sont autres que les micro-organismes du choléra des poules.

Les faisceaux musculaires présentent des blocs formés par la substance musculaire, blocs réfringents très faciles à reconnaître lorsqu'on a vu la fragmentation de ces faisceaux vingt-quatre heures après l'inoculation. Les fragments, placés bout à bout, plus ou moins étroits, présentent des cassures nettes; ils sont transparents et vitreux. Lorsqu'on les examine avec un fort grossissement, on peut encore reconnaître sur la majorité d'entre eux la striation fine, transversale et longitudinale. Les stries transversales sont très rapprochées.

Entre la partie mortifiée et la partie vivante du muscle, on voit presque constamment une zone de gouttelettes de graisse, et en dehors de celle-ci des vaisseaux sanguins généralement très dilatés.

Pour bien distinguer les parties mortifiées des parties

vivantes, il est nécessaire de colorer les préparations avec le picro-carminate. Le carmin se fixe en effet avec une intensité tout à fait différente sur les unes et sur les autres, de telle sorte que cette réaction est tout à fait caractéristique. Il colore en rose pâle les fragments musculaires et le tissu conjonctif enflammé et mortifié du séquestre, tandis qu'il colore d'une façon intense le tissu vivant périphérique.

La figure 6, pl. XIV donne, à un grossissement de 35 diamètres, la limite entre la région mortifiée qui se trouve à la partie supérieure de la figure et la zone vivante qui se trouve en bas. Les faisceaux musculaires fragmentés *b*, *f*, colorés en rose pâle par le carmin sont séparés les uns des autres par les bandes *a*, *a*, formées par le tissu conjonctif enflammé, très peu colorées, tandis que le tissu musculaire vivant *d* fixe fortement le carmin. Le muscle est très enflammé et ses faisceaux, généralement grêles, bien striés, sont séparés par une grande quantité de cellules lymphatiques.

La zone intermédiaire présente des bandes formées par des gouttelettes de graisse, *c*, *g*, et des vaisseaux très dilatés. Une veine *v* montre dans son intérieur des coagulations jaunes *b*, qui résultent de la fonte et de l'agglomération de globules rouges desséchés, ce dont on peut s'assurer en examinant la préparation avec un fort grossissement. Avec un objectif donnant de 3 à 400 diamètres, on constate, en outre, au milieu des vaisseaux dilatés, des agglomérations de microbes englobés généralement dans de la fibrine. Dans les vaisseaux contenant du sang coagulé et de la fibrine, la circulation avait cessé, ou s'était ralentie avant la mort, mais dans d'autres vaisseaux également dilatés, on ne trouve que des globules rouges normaux, ce qui indique que le sang circulait assez rapidement au moment où l'animal a été sacrifié.

L'examen du muscle vivant à la limite du muscle mortifié montre qu'il s'y forme un tissu embryonnaireriche en cellules lymphathiques. On y trouve aussi des microbes du choléra des poules qui n'ont pas encore été enlevés par la circulation sanguine et lymphatique.

Un certain nombre tout au moins des faisceaux musculaires primitifs a dû être détruit dans la zone périphérique du séquestre, car on y trouve, de quatre à huit jours après l'inoculation, des faisceaux primitifs grêles, bien striés, riches en noyaux, n'ayant que le tiers ou le quart du diamètre des faisceaux primitifs normaux.

Parfois le hasard de la préparation montre un faisceau musculaire secondaire dont une portion mortifiée, appartenant au séquestre, se continue sans interruption avec le même faisceau dans la zone vivante. On voit alors les faisceaux primitifs fragmentés faire suite aux faisceaux normaux. Entre ces derniers, il existe des vaisseaux capillaires dilatés et des cellules lymphatiques vivantes bien colorées par le carmin.

Dans ces tumeurs musculaires, du 7e au 10e jour après l'inoculation, si l'on fait passer les sections à travers les fentes qui séparent le séquestre de son pourtour, on obtient des préparations sur lesquelles on note les particularités suivantes.

La fente, ou espace vide, comprise entre le séquestre et le tissu vivant, est comblée en partie par des gouttelettes de graisse dont le diamètre variable est en moyenne de 10 à 15 μ. Ces gouttelettes de graisse sont contiguës les unes aux autres, mais elles n'appartiennent pas à un tissu cellulo-adipeux vivant. Quelques-unes adhèrent au bord plus ou moins régulier du séquestre qui est formé par des blocs vitreux musculaires et par du tissu conjonctif mortifié. D'autres gouttelettes confinent à la paroi du tissu vivant. On y trouve aussi quelques cellules lymphatiques libres ou accolées à cette paroi.

Une véritable membrane interne très mince, mesurant de 20 à 40 μ d'épaisseur, limite le tissu vivant. Elle est composée par un tissu conjonctif embryonnaire vascularisé. A sa partie profonde, elle présente des faisceaux musculaires primitifs généralement minces et bien striés, situés au milieu du tissu embryonnaire. Ce tissu est encore infiltré de microbes. Puis on trouve le tissu musculaire normal.

Ces fentes ou lignes de clivage qui séparent le séquestre de la membrane qui s'organise autour de lui se réunissent et

forment peu à peu une cavité continue dont la paroi est irrégulière. Elle présente en effet souvent des dépressions dans lesquelles s'enfoncent des arêtes ou des prolongements du séquestre.

Le séquestre, une fois qu'il est isolé et libre dans la poche qui le contient, diminue progressivement jusqu'à sa résorption complète. On peut s'assurer de ses progrès par la palpation, car il est le plus souvent situé à la surface du muscle pectoral, c'est-à-dire sous la peau, et il est facile d'apprécier ses dimensions.

Le premier séquestre ancien que j'ai examiné et dont j'ai déterminé la structure remontait à un mois environ après l'inoculation; il m'avait été donné par M. Pasteur qui l'avait conservé dans l'alcool. Ce séquestre, assez volumineux, siégeait immédiatement sous l'aponévrose superficielle du muscle pectoral. Sa surface était irrégulière et creusée de géodes ou petites cavités anfractueuses dans lesquelles il y avait une sorte de magma grisâtre caséeux. Cette matière caséeuse contenait quelques cellules lymphatiques, des granulations graisseuses, des paillettes de cholestérine, des micro-organismes libres mais sans mouvements et des grains réfringents qui faisaient très manifestement effervescence lorsqu'on faisait passer de l'acide chlorhydrique étendu d'eau entre les deux lames de verre de la préparation. C'est la seule observation que j'aie faite montrant la possibilité de la présence de carbonate calcaire dans le séquestre du choléra des poules.

Le séquestre lui-même était très dur, gris, opaque. Sur les coupes, on trouvait les mêmes bandes et les mêmes blocs réfringents que nous avons décrits plus haut. Bien qu'il remontât à un mois environ, beaucoup des blocs réfringents musculaires avaient conservé leur striation suffisamment caractéristique pour qu'il soit impossible de méconnaître leur origine. La figure 7, planche XV, montre, à un grossissement de 400 diamètres, un fragment musculaire de ce séquestre. La striation longitudinale et la striation transversale *n* y sont bien nettes; les stries transversales sont très rapprochées. Autour de ce fragment musculaire, on voit des fibrilles de

tissu conjonctif et des cellules lymphatiques *a*, *a*, atrophiées, irrégulières, sans noyau, mal colorées par le carmin.

Les séquestres superficiels, au nombre de trois, que j'ai eus à examiner étaient aplatis, durs, d'épaisseur variable, de 1 à 3 ou 4 millimètres, irréguliers, étalés sur le muscle qui était tout à fait normal au-dessous d'eux. Ils ressemblaient par places à un morceau de parchemin. Les sections minces faites suivant leur épaisseur et examinées au microscope montrent que la majeure partie du séquestre est formée par l'aponévrose du muscle pectoral. On voit en effet sur les coupes les trousseaux fibreux et élastiques serrés et disposés comme dans l'aponévrose normale. Il y a là peu de microbes; mais l'aponévrose est doublée presque partout à sa surface externe et interne par du tissu conjonctif enflammé, par des couches de fibrine et de cellules lymphatiques dans lesquelles on trouve une quantité de petites granulations qui ne sont autres que des micro-organismes sans vie. Les fibrilles et les cellules sont atrophiées.

Mécanisme de la résorption du séquestre. Rôle de la membrane interne de la poche qui le contient.

M. Pasteur a constaté que le séquestre, se résorbe toujours spontanément. Comme il est libre dans une cavité tout à fait superficielle, il suffit de faire une incision à la peau et d'enlever la partie mortifiée avec une pince pour que la cicatrisation et la réparation s'effectuent très rapidement. Abandonné à elle-même, la résorption du séquestre est lente. Deux, trois, quatre mois après l'inoculation, on trouve encore des fragments du tissu mortifié entourés d'une membrane qui s'est resserrée autour d'eux. Ces fragments sont devenus plus friables, ils se dilacèrent facilement et constituent en partie une sorte de magma caséeux. La membrane interne de la poche est couverte par une couche mince grise semi-liquide qui n'a nullement les caractères du pus à l'œil nu ni au microscope.

Cette poche qui est vascularisée, irrégulière, car elle présente des plis et des dépressions pour loger les arêtes et



saillies du séquestre, est mince mais partout continue. C'est un sac sans ouverture. Il paraissait donc évident *a priori* que toutes les particules constituantes du séquestre dussent passer à travers la poche qui l'entoure. La structure de cette poche était, par conséquent, un très intéressant sujet d'étude. M. Pasteur m'a donné pour cet objet cinq poules avec des séquestres de divers âges que j'ai sacrifiées de manière à avoir toute la série des modifications histologiques du séquestre et de la poche.

Examen histologique. — Nous n'avons pas à revenir sur les particularités de la structure du *séquestre* que nous avons déjà exposées : il nous suffira de dire que plus il est ancien, plus les blocs musculaires tendent à perdre leur striation. Ceux-ci sont toujours anhistes, réfringents et transparents; ils deviennent libres lorsque le séquestre se fragmente et se ramollit pour constituer le magma grisâtre semi-liquide interposé entre lui et la membrane du kyste.

Dans ce magma, on trouve des granulations et fragments qui proviennent des cellules lymphatiques, et de très nombreuses et très fines granulations sphériques qui ne sont autres que les microbes du choléra des poules. Ces organismes sont immobiles et morts. Il y a aussi une grande quantité de granules et de gouttelettes de graisse et quelquefois des lames de cholestérine.

Cette espèce de détritus provenant du ramollissement de la couche superficielle du séquestre est étalée en une couche mince à la surface de la membrane de la poche. Il est remarquable de n'y pas voir de cellules lymphatiques libres et vivantes. Cette membrane ne sécrète pas de pus, ce qui la différencie complètement des membranes à bourgeons charnus qu'on trouve sur les plaies ou dans les trajets fistuleux communiquant avec la surface de la peau.

La membrane du kyste, qui en revêt toute la surface est composée primitivement, ainsi que nous l'avons vu plus haut, par du tissu embryonnaire. Mais à mesure qu'elle vieillit, elle présente des cellules volumineuses, fusiformes, à prolongements multiples, possédant un ou plusieurs noyaux

ovoïdes, cellules qui existent à sa surface interne, tandis què dans la profondeur on rencontre une couche de tissu embryonnaire en rapport avec les muscles normaux.

La membrane kystique, complètement développée présente habituellement trois couches :

1° Une couche interne, en rapport avec les débris du séquestre et dans laquelle on trouve des cellules géantes de forme spéciale que nous allons décrire ;

2° Une couche moyenne composée de grandes cellules fusiformes ou étoilées ;

3° Une couche externe formée de tissu conjonctif embryonnaire qui est uni au muscle pectoral. Cette couche profonde est parcourue par de nombreux vaisseaux sanguins.

Dans les deux premières couches, les cellules et les interstices situés entre les cellules et les fibrilles du tissu sont remplis de granulations graisseuses.

Etudions maintenant en détail chacune de ces parties.

Couche interne. — Les préparations les plus démonstratives s'obtiennent sur les pièces qu'on a fait durcir par le séjour pendant douze heures dans l'acide osmique. La pièce retirée de l'acide osmique est placée pendant une heure dans l'eau distillée, puis dans l'alcool absolu. Les coupes sont faites perpendiculairement à la surface interne de la membrane et elles la comprennent dans toute son épaisseur ainsi que le tissu musculaire normal sous-jacent.

La figure 8, planche XV, représente cette couche interne à un grossissement de 400 diamètres. A sa surface, se trouvent des débris *a*, des granulations graisseuses *c*, et des microbes *b*. Immédiatement au-dessous de ces granulations provenant du séquestre, on observe une couche de cupules ou de cavités dont le squelette est formé par des fibrilles *f* appartenant au tissu conjonctif de la membrane, et qui présentent dans leur intérieur un protoplasma cellulaire grenu parsemé de deux, trois ou un plus grand nombre de noyaux ovoïdes. Dans ces cupules généralement parallèles entre elles, perpendiculaires à la surface de la membrane et ouvertes du côté du séquestre, on voit habituellement de grosses gout-

telettes de graisse *c*. Les cellules à noyaux multiples contenues dans ces cupules sont de véritables cellules géantes. Dans cette même figure 8, on voit en *m* une cellule géante de même siège qui possède un assez grand nombre de noyaux. Cette figure est relative au séquestre d'une poule sacrifiée trois mois après l'inoculation.

La figure 11, planche XV, provenant de la poche d'un séquestre datant de deux mois, présente à peu de chose près la même apparence. Comme dans la figure précédente, la graisse a été colorée en noir par l'acide osmique. Les noyaux des cellules sont colorés en rouge par le carmin. Il existe à la surface de la membrane une couche de granulations graisseuses *a*. Au-dessous d'elles, on voit aussi des cavités cupuliformes circonscrites par les fibrilles du tissu conjonctif de la membrane et plus ou moins remplies par des cellules à protoplasma granuleux et à noyaux multiples. Ces noyaux sont ovoïdes et assez volumineux.

Dans ces cavités, on trouve des granulations fines ou des gouttelettes assez grosses constituées par de la graisse.

La couche interne de la poche kystique présente quelquefois, en contact avec les débris du séquestre, des cellules volumineuses irrégulières à plusieurs noyaux ou bien des cellules géantes analogues aux myéloplaxes. Telle est, par exemple, la cellule dessinée dans la figure 10, pl. XIV. Cette cellule, *a*, très volumineuse, possède des noyaux multiples *b*, *b*. Elle est comprise dans un réticulum de fibres de tissu conjonctif qui enserre des cellules lymphatiques ou des cellules fusiformes.

Nous avons observé en outre une forme tout à fait curieuse qui doit être rapprochée des cellules géantes. Voici dans quelle condition. Nous avons dit déjà que des pointes ou arêtes de la surface du séquestre pénètrent dans des enfoncements de la membrane du kyste. Ces parties du séquestre peuvent s'isoler, rester enfermées dans une dépression, et, là, être résorbées peu à peu. Les coupes passent donc quelquefois à travers un de ces replis de la membrane contenant à son centre un petit fragment du séquestre.

Ces coupes présentent alors l'aspect que nous avons dessiné

dans la figure 13. Le fragment du séquestre, *a*, situé au centre de la figure est entouré de toutes parts par une masse protoplasmique grenue *b*, *b*, possédant elle-même une quantité considérable de noyaux ovoïdes semblables par leur disposition et par leur nombre à ceux qu'on trouve dans les cellules géantes. Cette masse protoplasmique et ses nombreux noyaux représentent une seule et unique cellule géante de dimension colossale entourant de toutes parts un fragment de séquestre. A son pourtour, il existe une zone de tissu conjonctif embryonnaire.

L'origine et le rôle de ces grandes cellules à noyaux multiples sont faciles à expliquer d'après nos connaissances actuelles en pathologie générale. On sait en effet que lorsque des cellules lymphatiques sont longtemps en contact avec des matières nutritives qu'elles absorbent, elles se gonflent, leur protoplasma devient très volumineux et leurs noyaux se multiplient. C'est ce qui résulte des expériences de MM. Ziegler, Cohnheim, etc. On peut aussi rapprocher ce rôle des cellules dans l'absorption des débris du séquestre musculaire de ce qui se passe lorsqu'un fragment d'os mort ou même d'ivoire se trouve en contact avec l'os vivant. M. Kolliker a montré que les chevilles d'ivoire introduites dans un os vivant sont absorbées peu à peu par des cellules géantes qu'il nomme *ostéophages*. Les cellules que nous venons de décrire pourraient par analogie être appelées *myophages*. M. Vignal a récemment démontré que la présence de grandes cellules n'était pas nécessaire pour que la résorption de l'os s'effectuât; le tissu médullaire embryonnaire suffit. De même, dans nos examens, nous avons vu qu'au début de la résorption du séquestre, la membrane de la poche est uniquement constituée par des cellules embryonnaires. Nous n'avons trouvé les cellules géantes que dans des séquestres datant de 2 et 3 mois.

En résumé, les grandes cellules de la couche interne ne sont autres que des cellules lymphatiques qui ont grossi démesurément en se nourrissant des débris du séquestre avec lequel elles sont en contact et dont les noyaux se sont multipliés.

Couche moyenne de la membrane kystique. — Immédiatement au-dessous des cellules géantes, on trouve des cellules étoilées ou rameuses, assez volumineuses, situées au milieu des fibrilles qui composent la charpente de la membrane. Cette couche est représentée en *e*, figure 11, planche XV. Ce qu'il y a de plus remarquable dans cette couche, c'est la quantité de graisse qui s'y trouve, soit dans le protoplasma des cellules, soit dans les interstices qui existent entre celles-ci et les fibrilles du tissu conjonctif. Nous avons dessiné cet aspect des cellules dans la figure 9 et dans la figure 12 pl. XV. La première provient d'une pièce qui a été durcie dans l'alcool, la seconde d'une pièce durcie dans l'acide osmique pour rendre la graisse plus apparente en la colorant. Les cellules sont de forme très irrégulière, bipolaires, à prolongements multiples, présentant un, deux ou trois noyaux. Toutes possèdent dans leur protoplasma des gouttelettes plus ou moins volumineuses de graisse ou des granulations fines qui remplissent le corps cellulaire et ses prolongements. A côté de ces cellules, on trouve quelques cellules lymphatiques.

L'ensemble de ces deux couches interne et moyenne de la membrane kystique ressemble beaucoup aux coupes de tissu cellulo-adipeux enflammé tel qu'on l'obtient par une injection de nitrate d'argent chez le chien plusieurs jours après l'injection[1]. Mais si l'état anatomique est le même, les phénomènes qui se passent au sein du tissu conjonctif sont très différents. Dans l'inflammation expérimentale du tissu cellulo-adipeux, en effet, les cellules lymphatiques et le protoplasma des cellules adipeuses absorbent et emportent la graisse qui existait normalement dans le tissu adipeux, avant son inflammation, tandis que dans le choléra des poules, la membrane que nous décrivons absorbe et fait passer, comme à travers un filtre, les matériaux qui proviennent du séquestre, la graisse en particulier.

Lorqu'on examine une série de coupes de ces membranes

[1] Voyez *Manuel d'histologie pathologique* de Cornil et Ranvier, t. I, 2e édition, pages 103 et 104 et figure 50.

kystiques, on s'assure que les molécules de graisse sont de plus en plus fines et divisées à mesure qu'on va de la couche interne en rapport avec le séquestre à la couche externe, c'est-à-dire des débris du séquestre aux vaisseaux sanguins et lymphatiques qui doivent les emporter.

La couche externe qui est représentée en *f*, figure 11, planche XV, est composée uniquement par du tissu conjonctif embryonnaire, c'est-à-dire par des fibrilles séparées par une assez grande quantité de cellules rondes ou lymphatiques. Elle est parcourue par un réseau de vaisseaux capillaires assez larges et nombreux. Les trois couches interne, moyenne et externe de la membrane kistique, que nous avons décrites isolément, surtout en vue de la commodité de l'analyse, se confondent les unes avec les autres sans ligne de démarcation, ainsi qu'on peut le voir sur la figure 11, où elles sont toutes les trois représentées.

La couche externe est en rapport avec le tissu du muscle. Elle ne présente pas de gouttelettes graisseuses et c'est à peine si l'on peut y voir des granulations très finement émulsionnées.

Les faisceaux musculaires qui touchent à la poche du séquestre sont remarquables par leur intégrité. Ils sont tout à fait normaux; le tissu conjonctif du sarcolemme et celui des travées sont aussi tout à fait normaux.

Le mécanisme de la résorption du séquestre peut donc se résumer ainsi : il se fragmente au contact d'une membrane qui l'enserre de toutes parts. Les particules qui le constituent passent toutes à travers cette membrane. Elles sont assimilées et absorbées par des cellules géantes, rameuses ou embryonnaires qui les divisent en molécules assez fines afin qu'elles puissent entrer dans la circulation sanguine et lymphatique [1].

[1] Pour savoir quel est le rôle des lymphatiques dans cette absorption, il aurait fallu injecter par piqûre la cavité de la poche avec une masse à injection, avec du bleu de Prusse soluble, par exemple. C'est un desideratum que je me propose de combler aussitôt que j'aurai une poule dans les conditions requises. Par l'examen histologique de la membrane, je n'ai pas trouvé de vaisseaux lymphatiques.



Cette membrane ne ressemble nullement aux membranes pyogéniques. Elle possède une structure propre adaptée à sa fonction spéciale. On pourrait lui donner le nom de *membrane résorbante.*

Lorsque le séquestre est complètement résorbé, la cicatrisation de la poche s'effectue très rapidement. J'ai fait l'examen d'une poule dans laquelle la poche primitive et la membrane n'étaient plus représentées que par un nodule de tissu fibreux cicatriciel.

Chez une autre poule dont le séquestre venait d'être résorbé spontanément, les deux muscles pectoraux ne présentaient pas de différence sensible et la seule lésion que je pus trouver consistait dans quelques tractus brun-rougeâtres accolés à l'aponévrose profonde du muscle pectoral. Ces dépôts étaient constitués par du pigment jaune et brun d'origine hématique et siégeaient dans du tissu fibreux cicatriciel.

EXPLICATION DES FIGURES DES PLANCHES XIV et XV.

Fig. 1.— Préparation du tissu conjonctif infiltré de cellules migratrices et de micro-organismes, obtenue par l'extension et la demi-dessiccation.

f, faisceau du tissu conjonctif.

a, micro-organismes; les granulations sont disposées deux à deux ou en séries entre les fibres du tissu conjonctif.

b, cellules.

Grossissement de 600 diamètres.

Fig. 2.— Section à travers le muscle enflammé et infiltré par les micro-organismes, vingt heures après l'injection sous-cutanée.

a, a' b, faisceaux musculaires primitifs dissociés et divisés en petits disques transversaux.

c, d larges bandes occupées par des cellules lymphatiques et des micro-organismes qui sont situés au milieu d'un réticulum de fibrine.

m, faisceau musculaire primitif isolé par dilacération.

Grossissement de 40 diamètres.

FIG. 3.— Section à travers le muscle enflammé et infiltré de micro-organismes, vingt heures après l'injection sous-cutanée.

a, faisceau musculaire primitif remplacé en partie par des cellules lymphatiques *c* et des microbes.

b, faisceau musculaire primitif dissocié.

Dans le faisceau *a*, on voit, en *d*, une portion de la substance musculaire striée, tandis que tout le reste du faisceau est occupé par des cellules lymphatiques *c*, et par des micro-organismes.

Dans le faisceau *b*, il existe des blocs de tissu musculaire strié qui sont séparés les uns des autres par des lacunes *m*, *n*. Dans ces lacunes, on voit souvent des microbes et quelquefois des cellules lymphatiques.

o, cellules rondes provenant des cellules du sarcolemme proliférées.

Grossissement de 500 diamètres.

FIG 4. —Section transversale du même muscle.

b, *b*, coupe transversale des faisceaux musculaires primitifs.

a, *a*, coupe transversale de faisceaux primitifs dans lesquels le sarcolemme *m*, est seul conservé.

Les gaines sarcolemmiques *a*, *a*, sont remplies de microbes.

v, vaisseau.

Grossissement de 500 diamètres.

FIG. 5.— Exsudat phlegmoneux infiltré dans le tissu conjonctif du muscle.

a, cellules lymphatiques contenant des microbes.

c, microbes isolés; *b*, fibrilles de fibrine.

Grossissement de 400 diamètres.

FIG. 6.— Section à travers une portion d'un séquestre et du tissu musculaire qui l'entoure huit jours après l'inoculation.

a, *a*, *a*, tissu conjonctif enflammé formant de larges bandes autour des faisceaux secondaires des muscles *f* et *b*. Ces derniers sont fragmentés, pâles et vitreux; *c*, *g*, gouttelettes de graisse interposées entre les parties mortifiées et les parties vivantes.

v, veine très dilatée contenant du sang et des coagulations *h*.

d, tissu musculaire enflammé, mais vivant, qui entoure la partie mortifiée.

Grossissement de 400 diamètres.

FIG. 7.—Section à travers un séquestre datant d'un mois; *m*, fragment de muscle compris dans le séquestre; on voit très bien dans ce fragment la striation longitudinale et la striation transversale en *n*. Les stries transversales sont beaucoup plus fines et plus rapprochées les unes des autres qu'à l'état normal.

Le tissu conjonctif *t*, qui sépare ces fragments musculaires, montre des cellules lymphatiques atrophiées, déformées, se colorant mal par le carmin, *a*, *a*.

Grossissement de 35 diamètres.



FIG. 8.— Section à travers la membrane interne du kyste trois mois après l'inoculation.

a, granulations et débris provenant du séquestre. A ces fragments, se trouvent mêlés de la graisse *c* et des microbes, comme cela se voit bien en *b*.

La surface interne de la membrane présente, entre les fibrilles du tissu conjonctif, des masses protoplasmiques granuleuses possédant dans leur intérieur des noyaux ovoïdes plus ou moins nombreux. Dans ces cellules, on trouve des gouttelettes de graisse *c* ; *f*, fibrille du tissu conjonctif de la surface de la membrane; *g*, fibrille de même nature, de la profondeur de cette membrane. Ce tissu est rempli de grosses granulations graisseuses *d*.

En *m*, il existe une grande cellule contenant sept noyaux.

Préparation obtenue après le durcissement dans l'acide osmique.

Grossissement de 400 diamètres.

FIG. 9. — Cellules de la membrane moyenne de la poche présentant plusieurs noyaux et des gouttelettes de graisse.

a, cellule possédant trois noyaux et deux gouttelettes de graisse; *b*, *f*, cellules ramifiées ne possédant qu'un noyau ; *e*, cellule à un seul noyau présentant une gouttelette de graisse; *o*, cellules *o* ramifiées présentant plusieurs granulations graisseuses ; *d*, cellule géante à noyaux et à prolongements multiples possédant aussi des gouttelettes adipeuses.

Grossissement de 400 diamètres.

FIG. 10. —Cellule géante à noyaux multiples située à la surface interne de la membrane du séquestre.

a, protoplasma granuleux et *b*, *b*, noyaux multiples de cette cellule *e*, tissu conjonctif de la membrane formant un réticulum dont les mailles emprisonnent des cellules lymphatiques *f*.

Grossissement de 400 diamètres.

FIG. 11. —Coupe de la membrane de la poche du séquestre du choléra des poules après durcissement dans l'acide osmique, deux mois après l'inoculation.

a, granulations graisseuses situées à la surface interne de la membrane ; *b*, fibrilles, et *c*, cavités circonscrites par les fibrilles à la surface de la membrane. Dans ces cavités on trouve des noyaux ovoïdes au milieu d'une masse protoplasmique qui contient aussi des granulations graisseuses ; *d*, gouttelettes de graisse situées dans la membrane ; *e*, cellules rameuses ou aplaties du tissu conjonctif dont quelques-unes contiennent des granulations graisseuses fines ; *f*, couche externe de la membrane composée par du tissu conjonctif embryonnaire.

Grossissement de 400 diamètres.

Fig. 12. — Section de la membrane de la poche du séquestre après durcissement dans l'acide osmique. Au milieu des fibrilles fines du tissu conjonctif on voit des cellules aplaties ou rameuses contenant une grande quantité de gouttelettes de graisse assez volumineuses comme en *b*, *b*, ou plus petites, comme en *a* et en *c*; *d*, cellules lymphatiques.

Grossissement de 400 diamètres.

Fig. 13. — Section transversale d'une petite dépression de la poche du séquestre.

a, fragment du séquestre situé au centre d'une masse protoplasmique grenue *b*, *b*, *b* qui l'entoure de toutes parts. Dans ce protoplasma granuleux, on voit une quantité considérable de noyaux ovoïdes volumineux, en sorte que le séquestre est environné par une immense cellule géante; *d*, tissu embryonnaire.

Grossissement de 250 diamètres.

TABLE ANALYTIQUE

DES MATIÈRES CONTENUES DANS LE TOME NEUVIÈME

(Deuxième série. — 1882)

TABLE PAR NOMS DES AUTEURS

DES

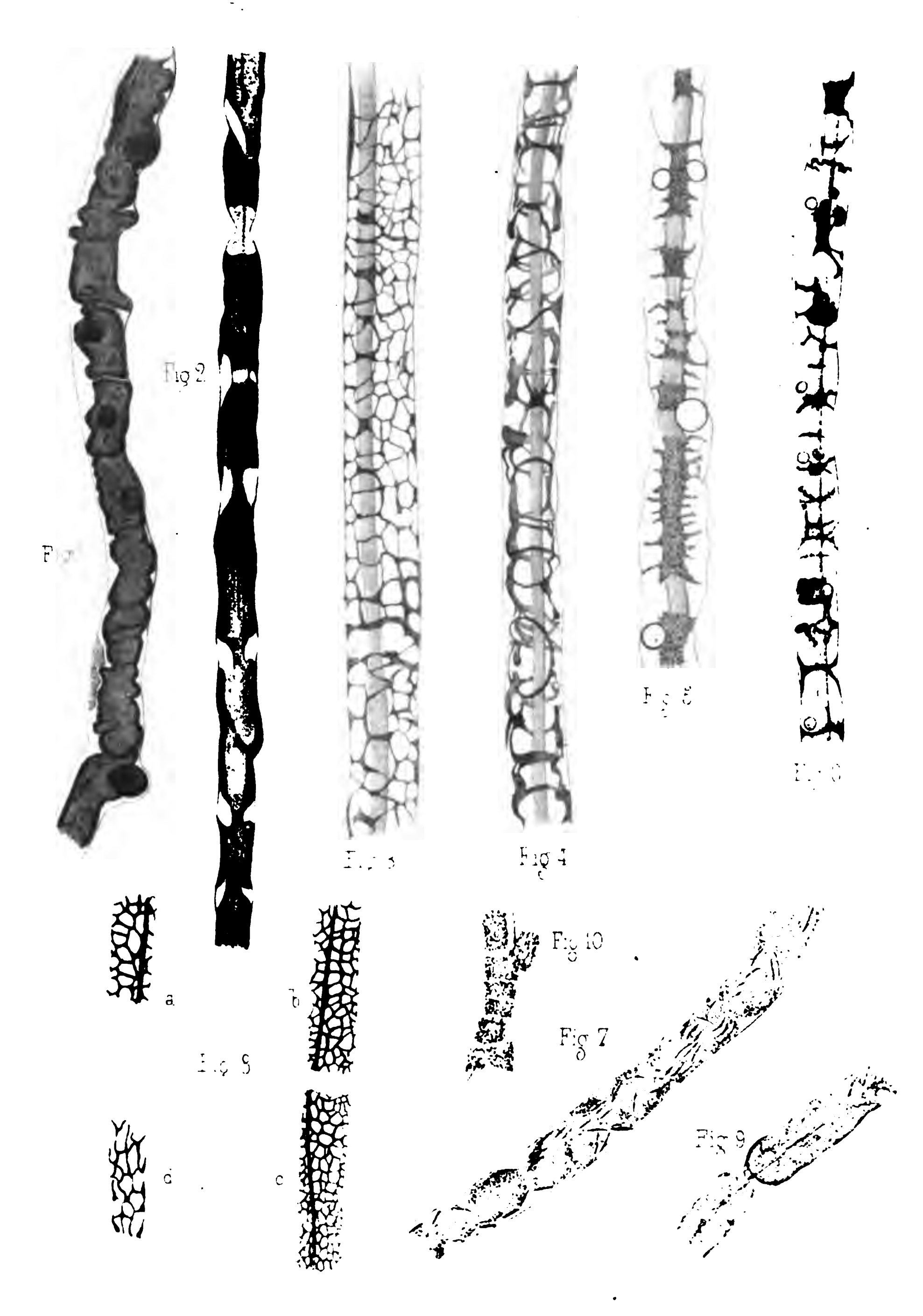
MÉMOIRES ORIGINAUX

ET

DES TRAVAUX ORIGINAUX PUBLIÉS SOUS LE TITRE : RECUEIL DE FAITS

TABLE DES PLANCHES

Paris. — Société d'imprimerie Paul Dupont (Cl.) 205.11.82. *Le Gérant*, G. Masson.



Imp Lemercier et Cie Paris

G Masson, Editeur

Fig 14

F

T

A

Fig 9

G

Fig 1

G

C

Fig 4

K

K

T

P

K

P

C

R

C

Fig 12

P

H

T

H

Fig 10

Fig 3

A

Fig. 2

A

Fig 8

b

H

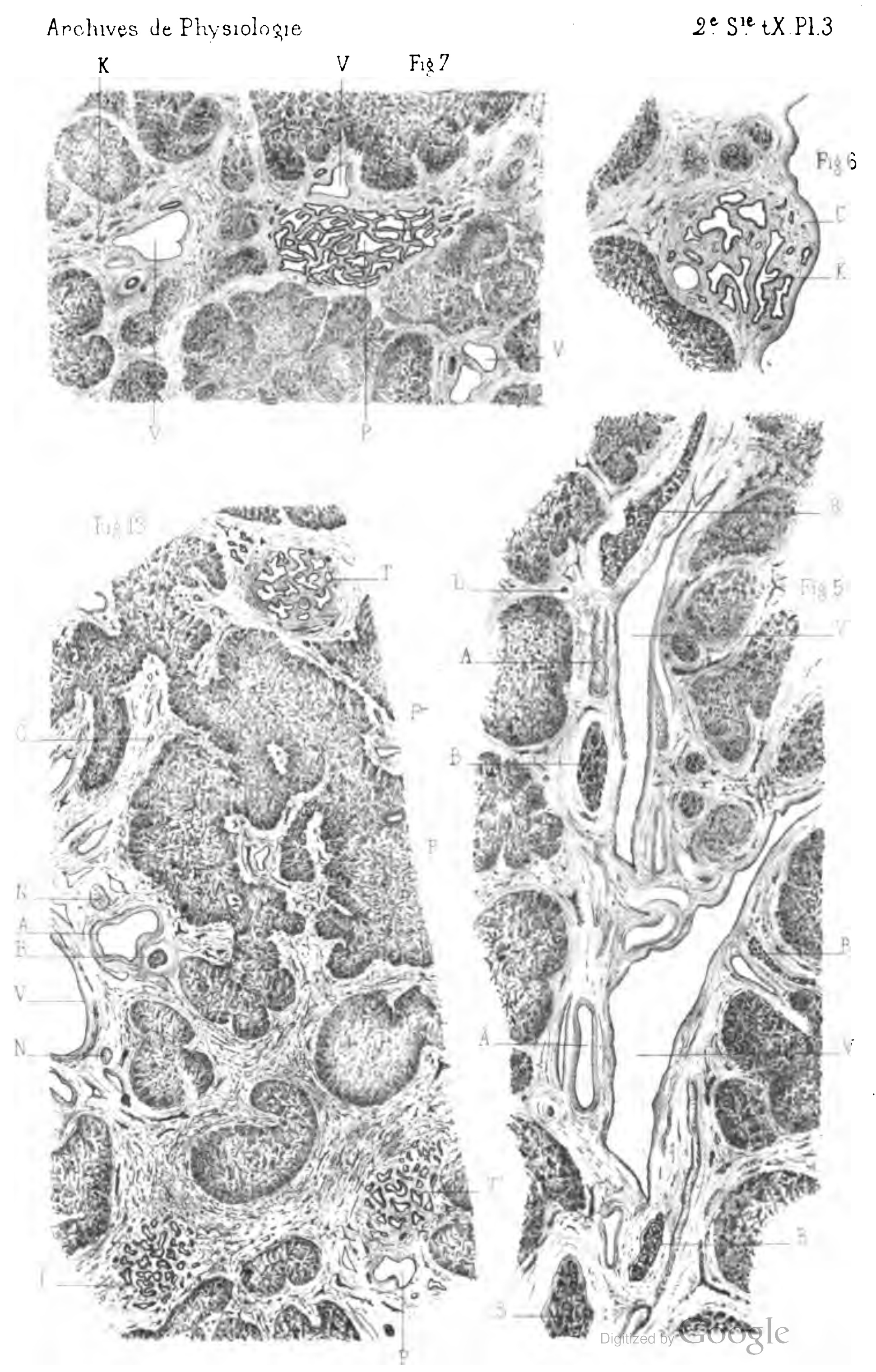
Fig 11

H

C Sabourin del

Imp Lemercier et Cie Paris

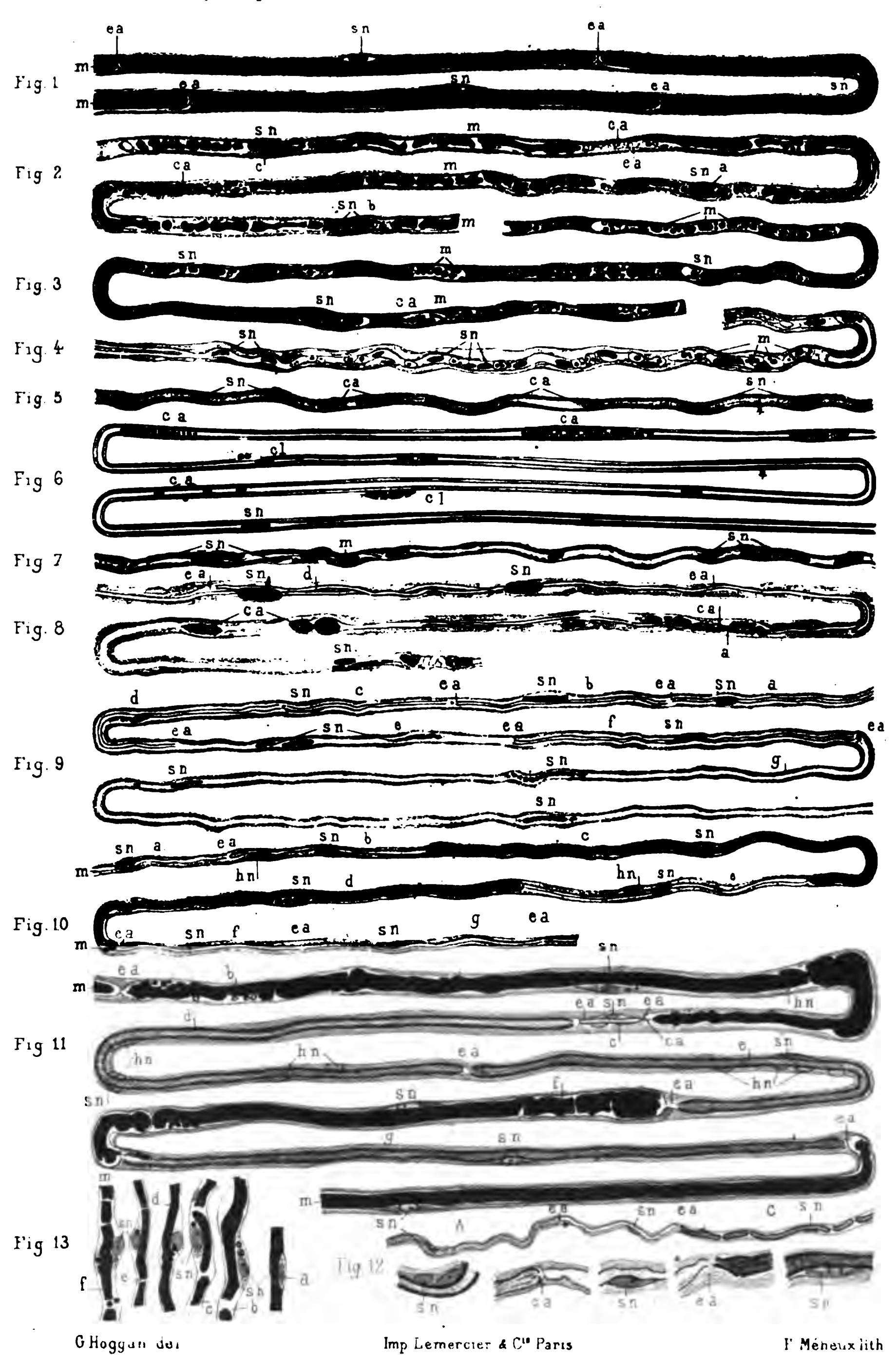
Nicolet lith



C. Sabourin del

Imp Lemercier et Cie Paris

Nicolet lith

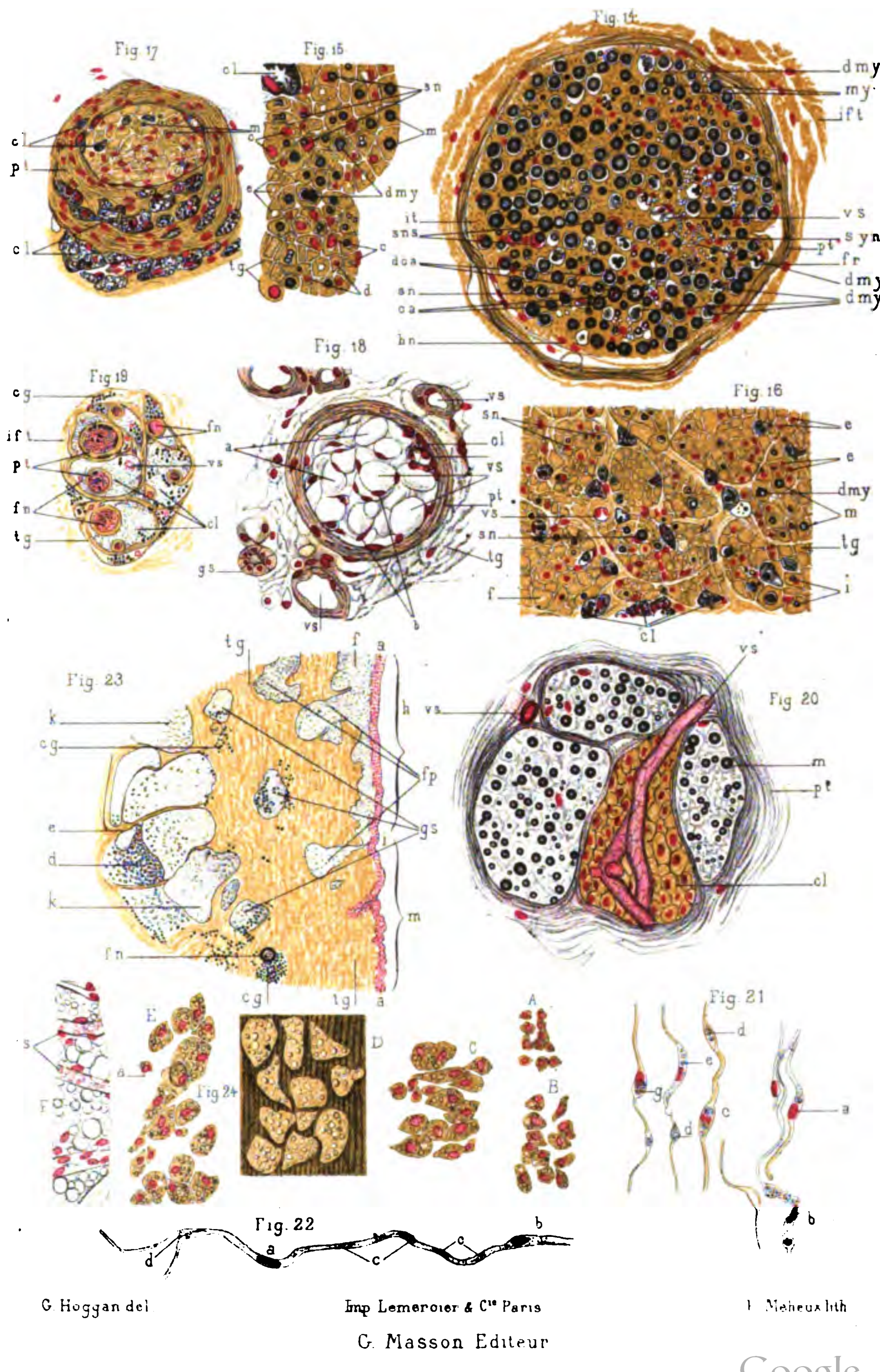


G Hoggan del.

Imp Lemercier & Cie Paris

F Méneux lith

G. Masson Editeur

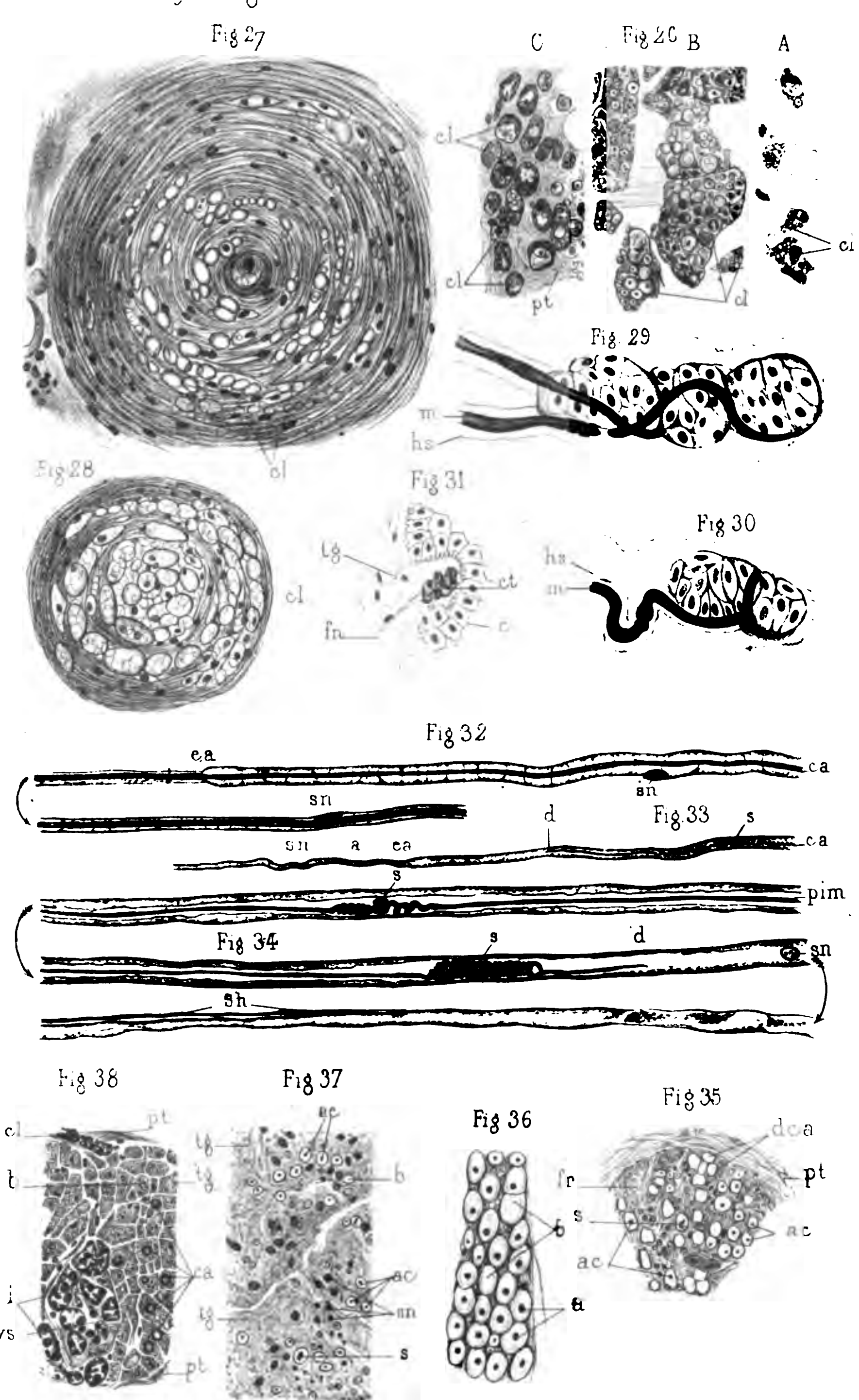


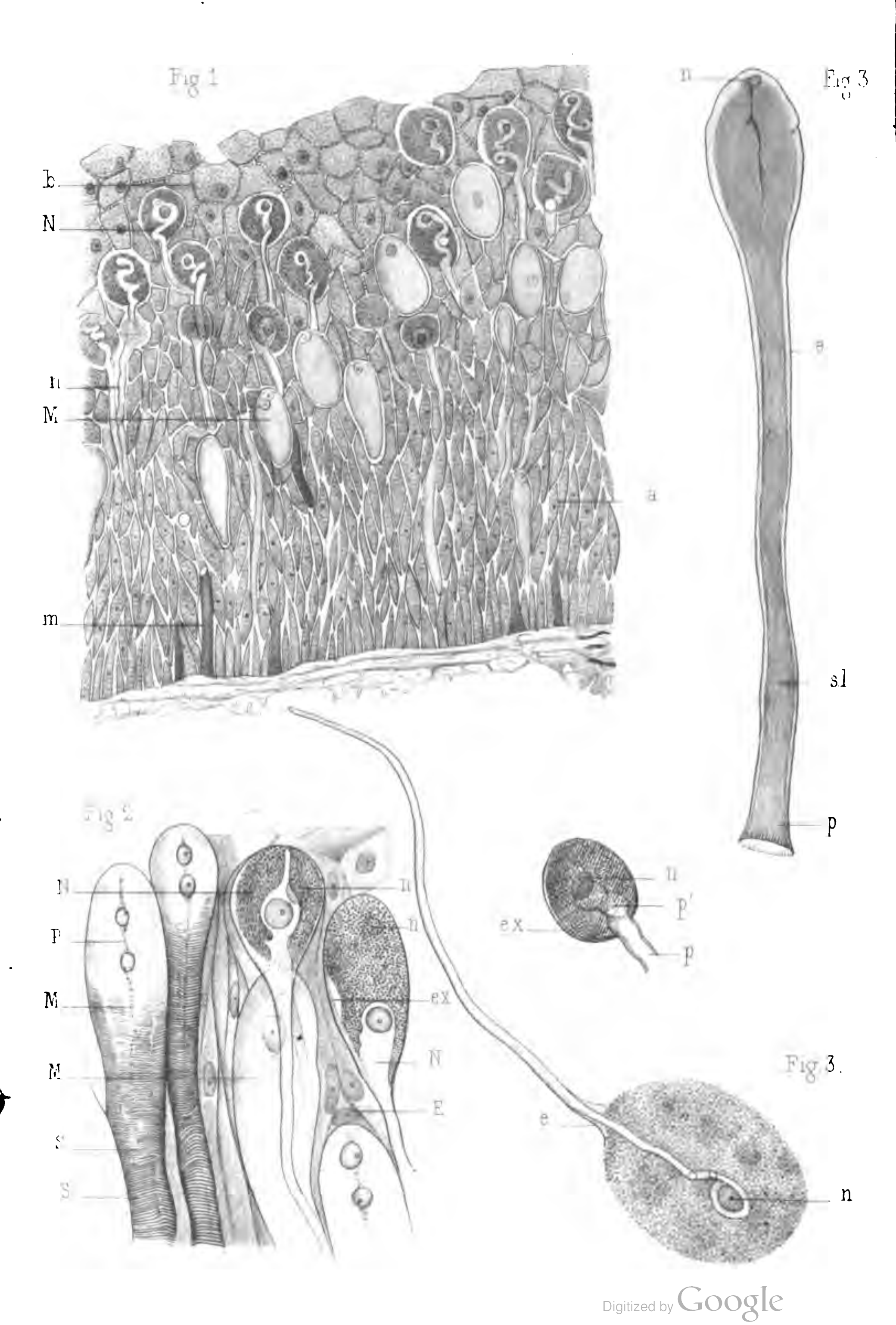
G. Hoggan del.

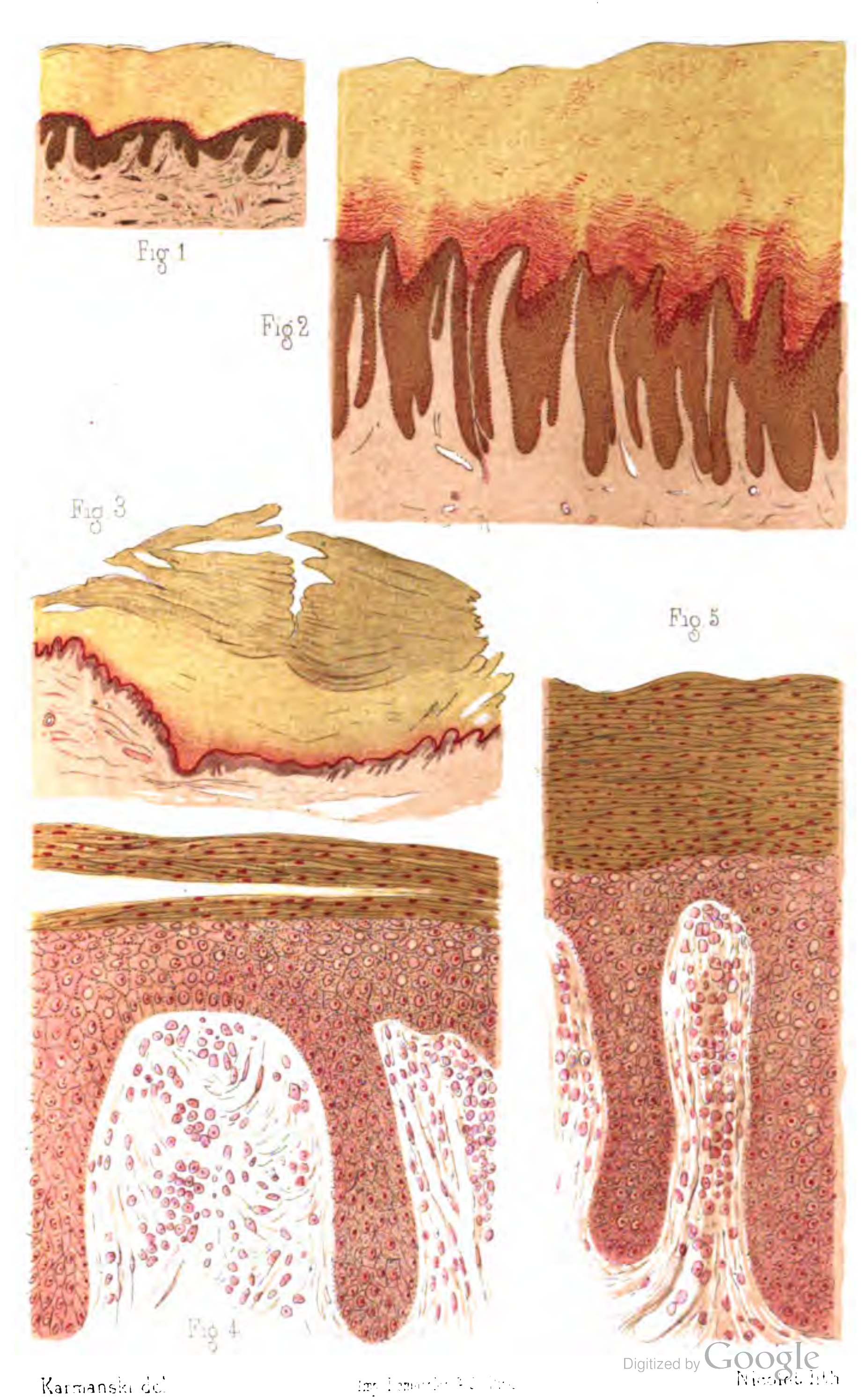
Imp. Lemercier & Cie Paris

J. Meheux lith.

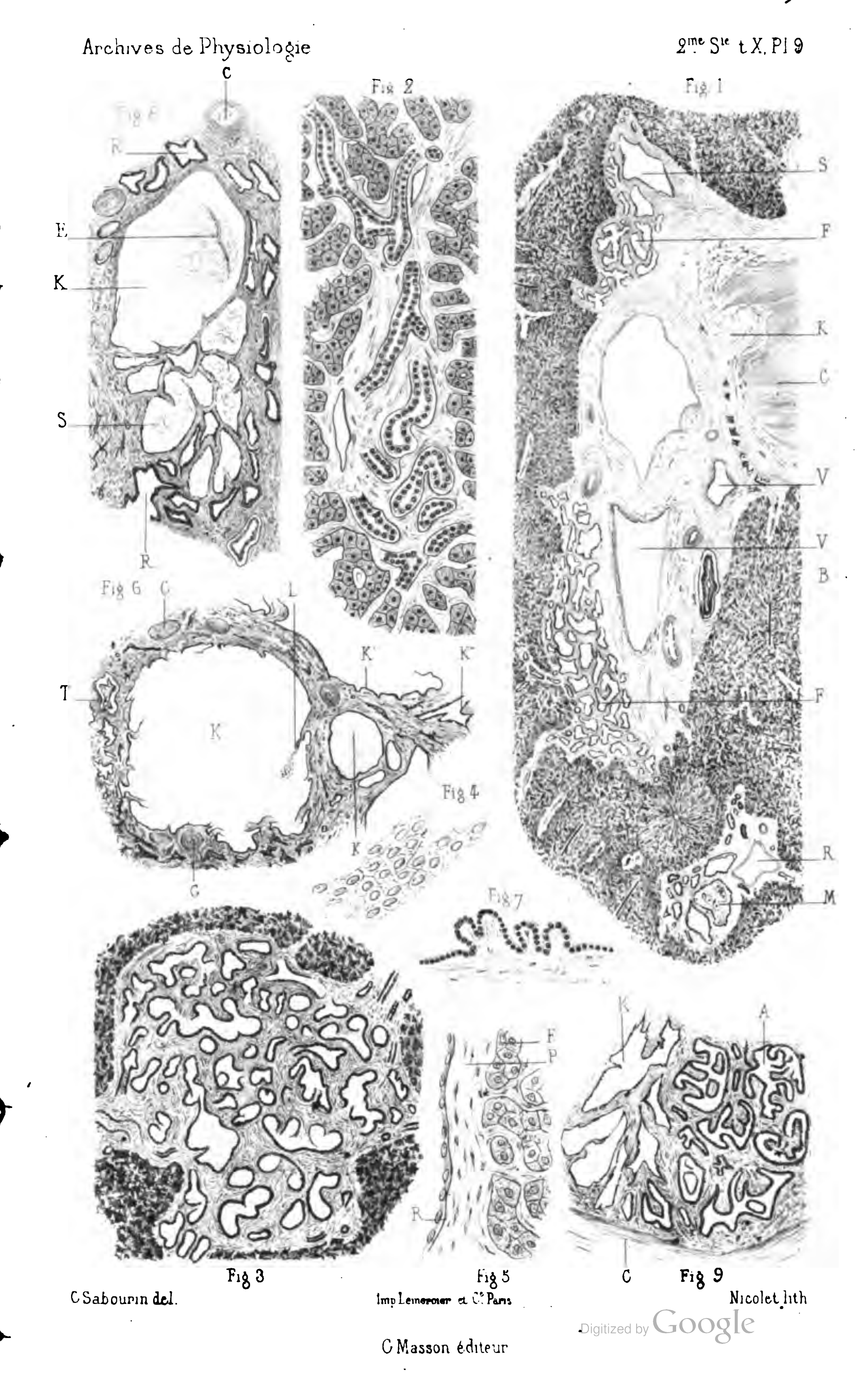
G. Masson Editeur


Fig 27
cl
C
Fig 26 B
A
cl
pt
Fig. 29
m
hs
Fig 28
cl
Fig 31
tg
ct
fn
c
Fig 30
hs
m
Fig 32
ea
ca
sn
d
Fig 33
s
a
pim
Fig 34
sh
Fig 38
Fig 37
Fig 36
Fig 35
pt
b
tg
ca
i
vs
ac
sn
s
dca
fr
a


Fig 1
b
N
n
M
m
a
Fig 3
n
e
sl
p
Fig 2
N
P
M
M
S
S
n
n
ex
N
E
u
p'
p
ex
Fig 3.
e
n

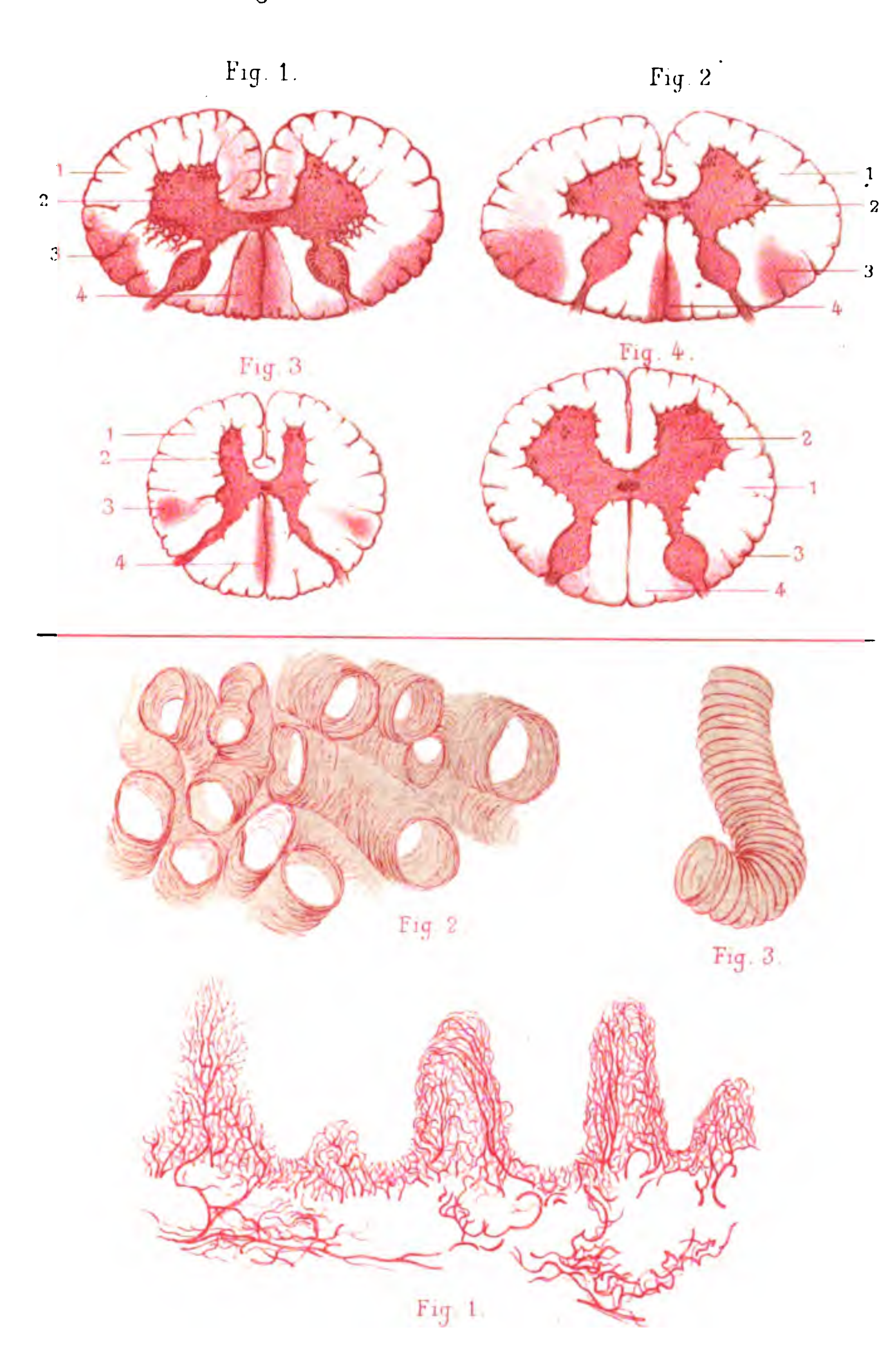


Karmanski del. Nicolet lith.



C Sabourin del. Imp Lemercier et Cie Paris Nicolet lith

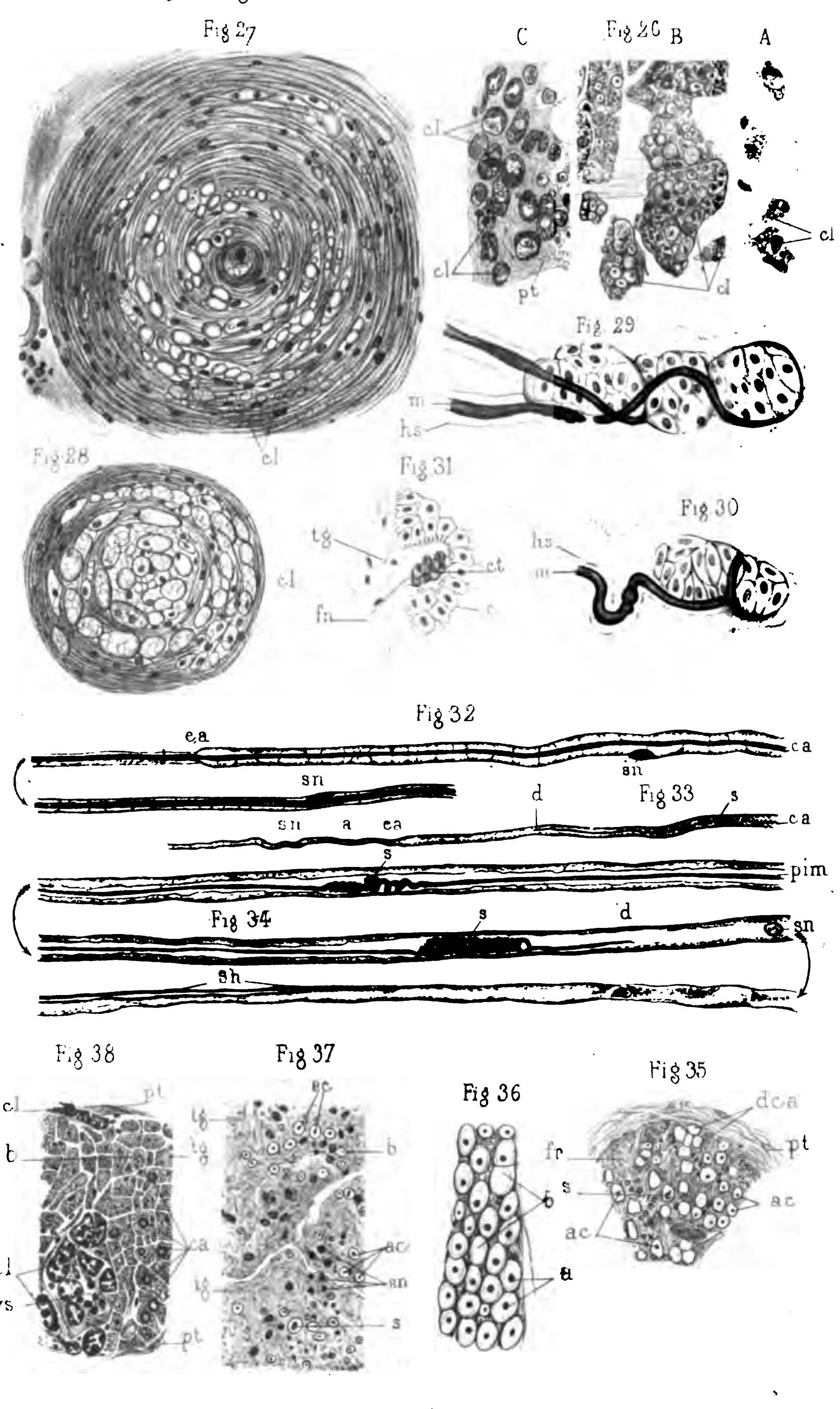
C Masson éditeur



Nicolet lith.

Imp. Lemercier et Cie Paris

G. Masson, éditeur.



G Hoggan del
Imp Lemercier et Cie Paris
Nicolet lith
G Masson editeur

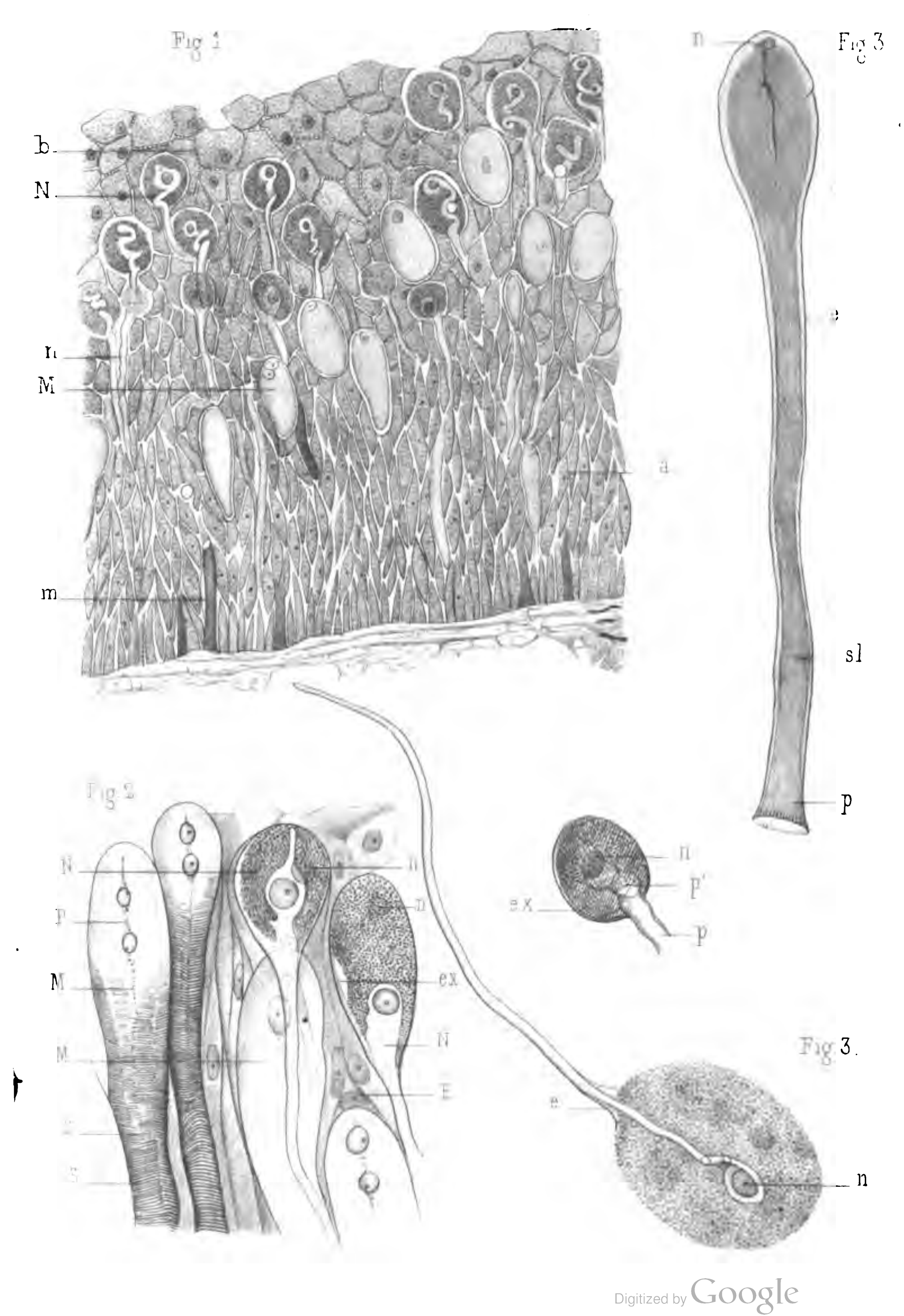
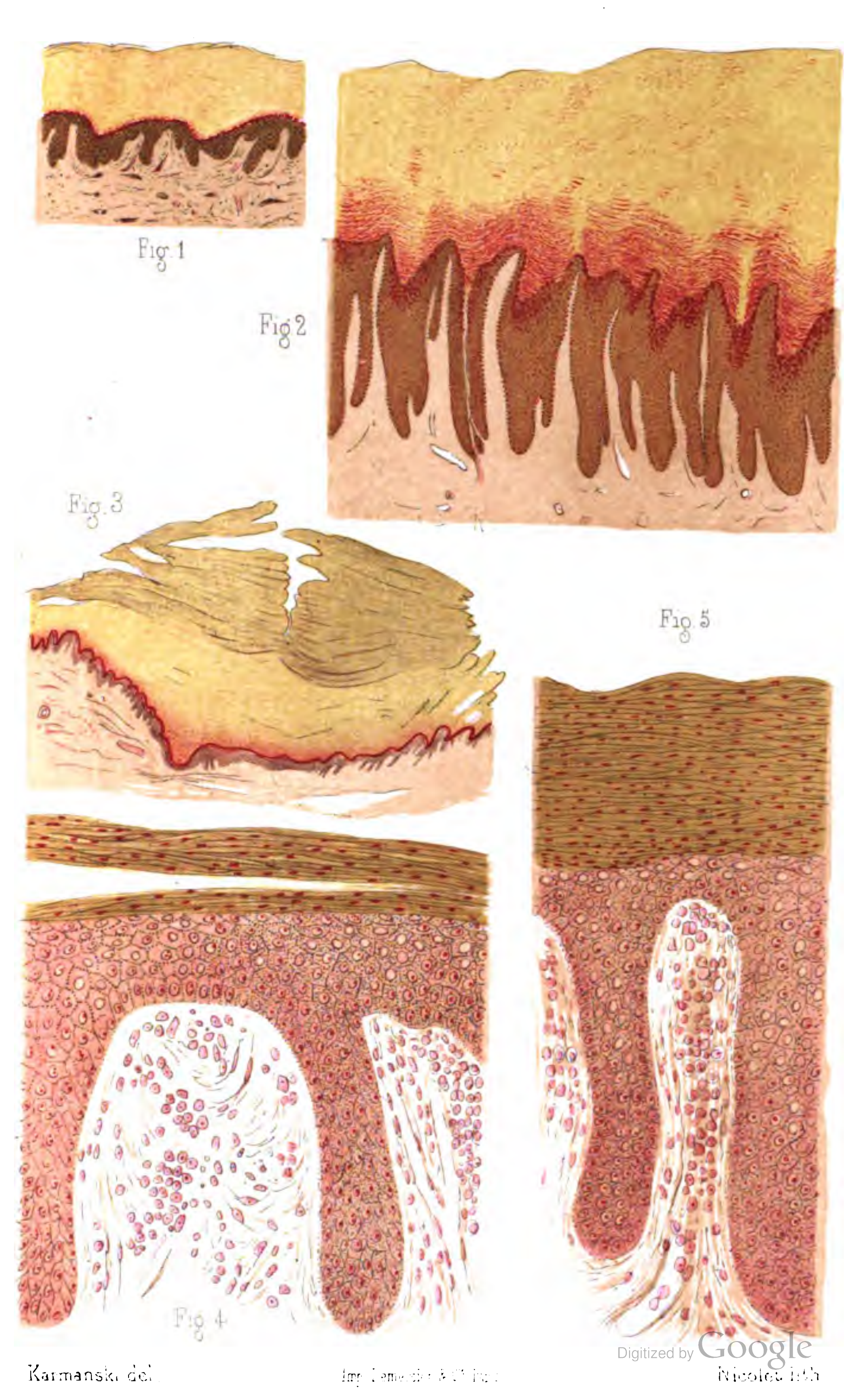


Fig 1
b
N
n
M
m
a
Fig 3
n
e
sl
p
Fig 2
N
P
M
M
S
S
n
n
ex
N
E
n
P'
p
ex
Fig 3.
e
n

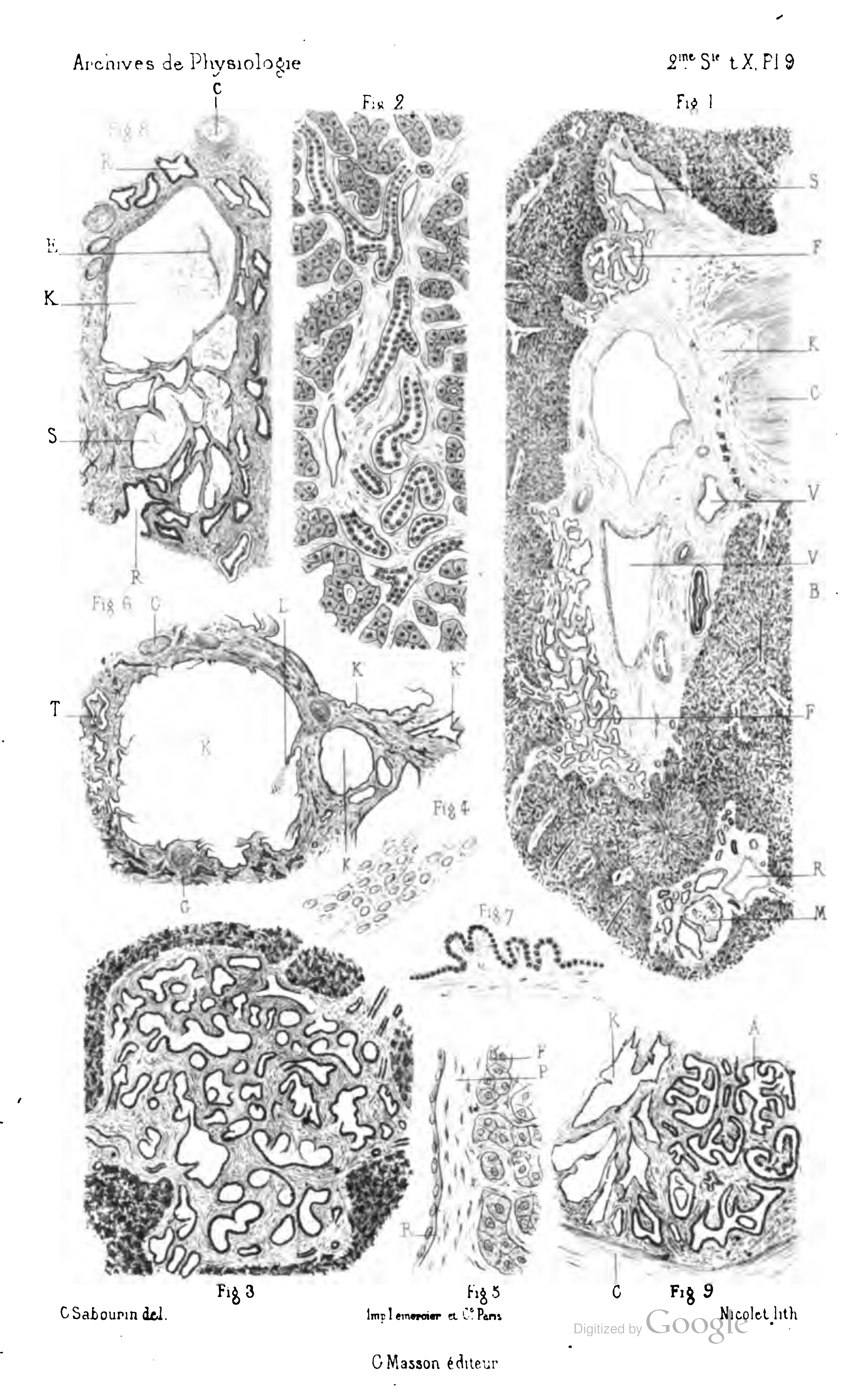


Karmanski del.

Imp. Lemercier & Cie Paris

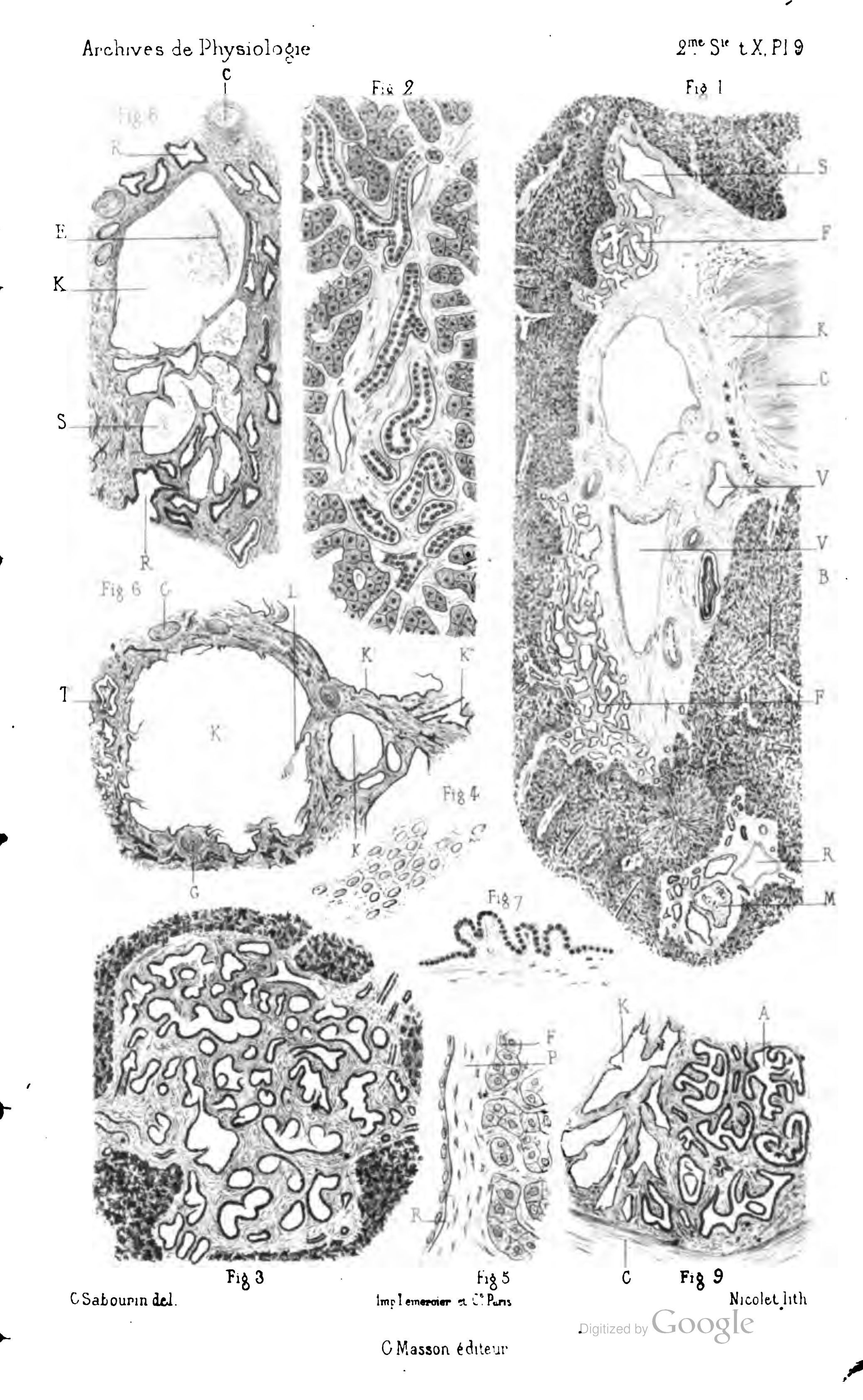
Nicolet lith.

G. Masson Éditeur



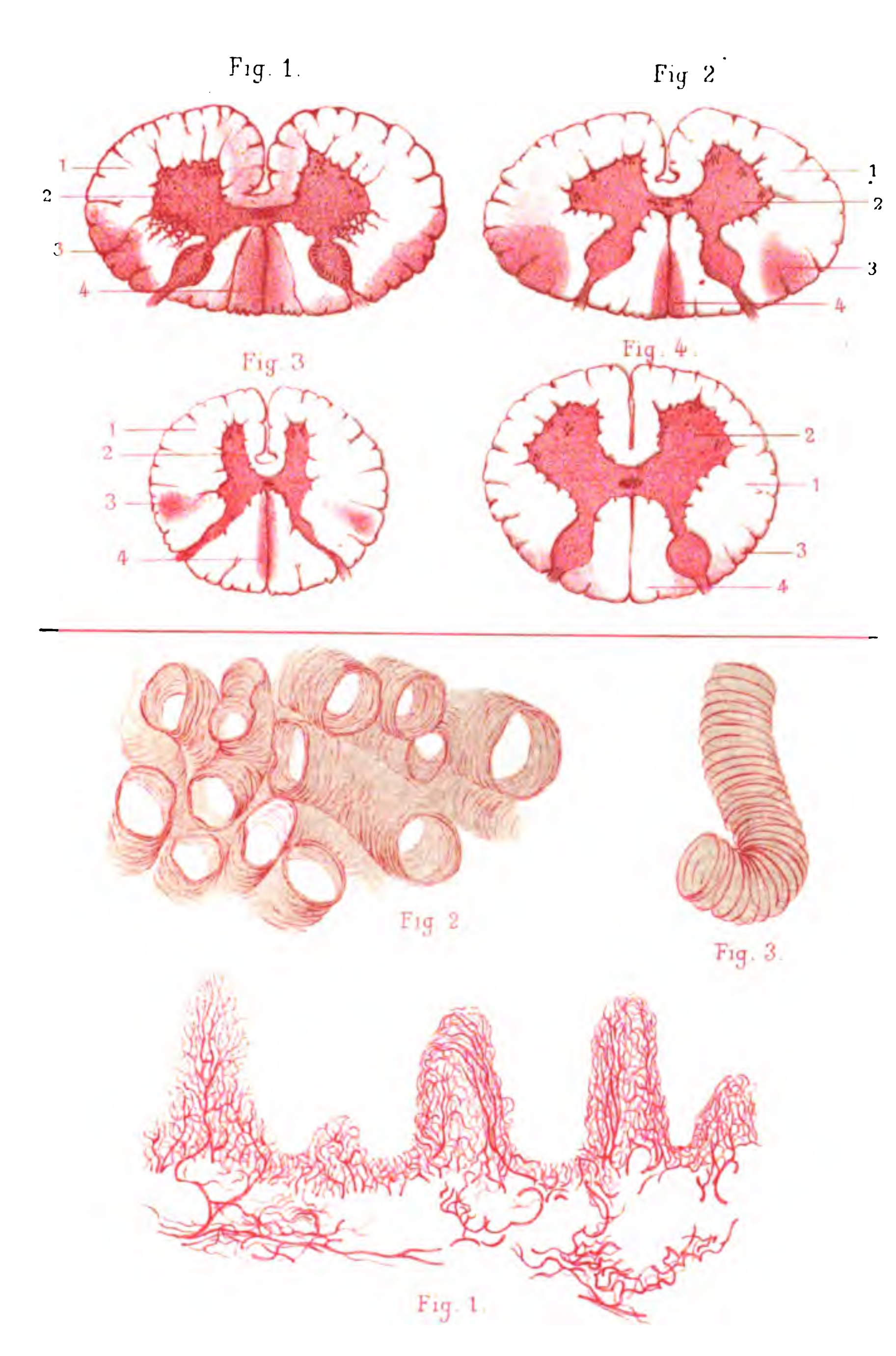
C Sabourin del. Imp Lemercier et Cie Paris Nicolet lith

C Masson éditeur



C Sabourin del. Imp Lemercier et Cie Paris Nicolet lith

C Masson éditeur



Nicolet lith.

Imp. Lemercier et Cie Paris

G. Masson, éditeur.

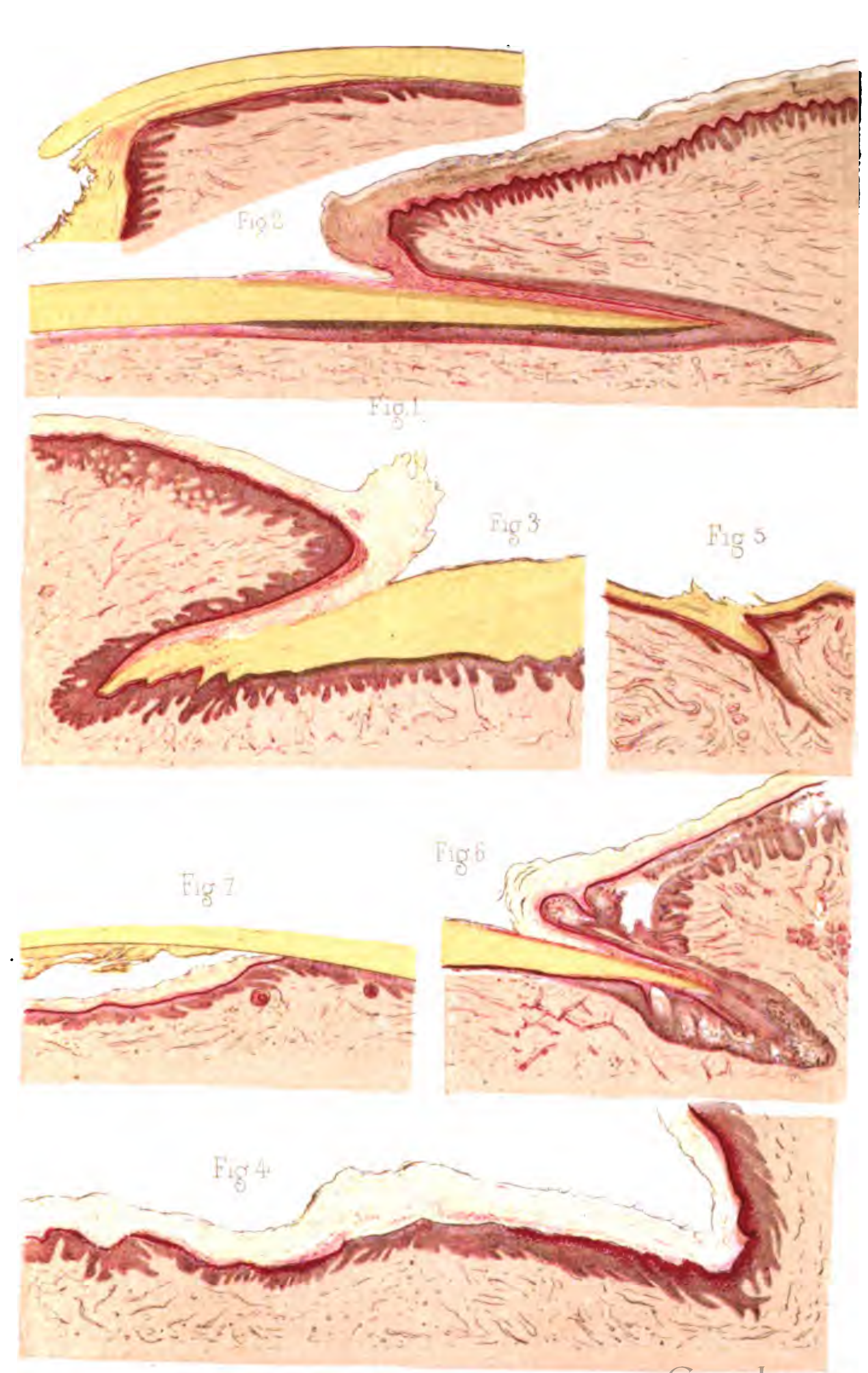

Fig 2
Fig 1
Fig 3
Fig 5
Fig 6
Fig 7
Fig 4

Fig. 1.

a

Fig. 2.

a b a c

Fig. 3

Fig. 4

a b a b

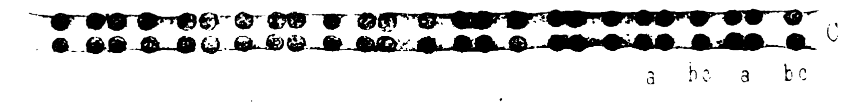
Fig. 5

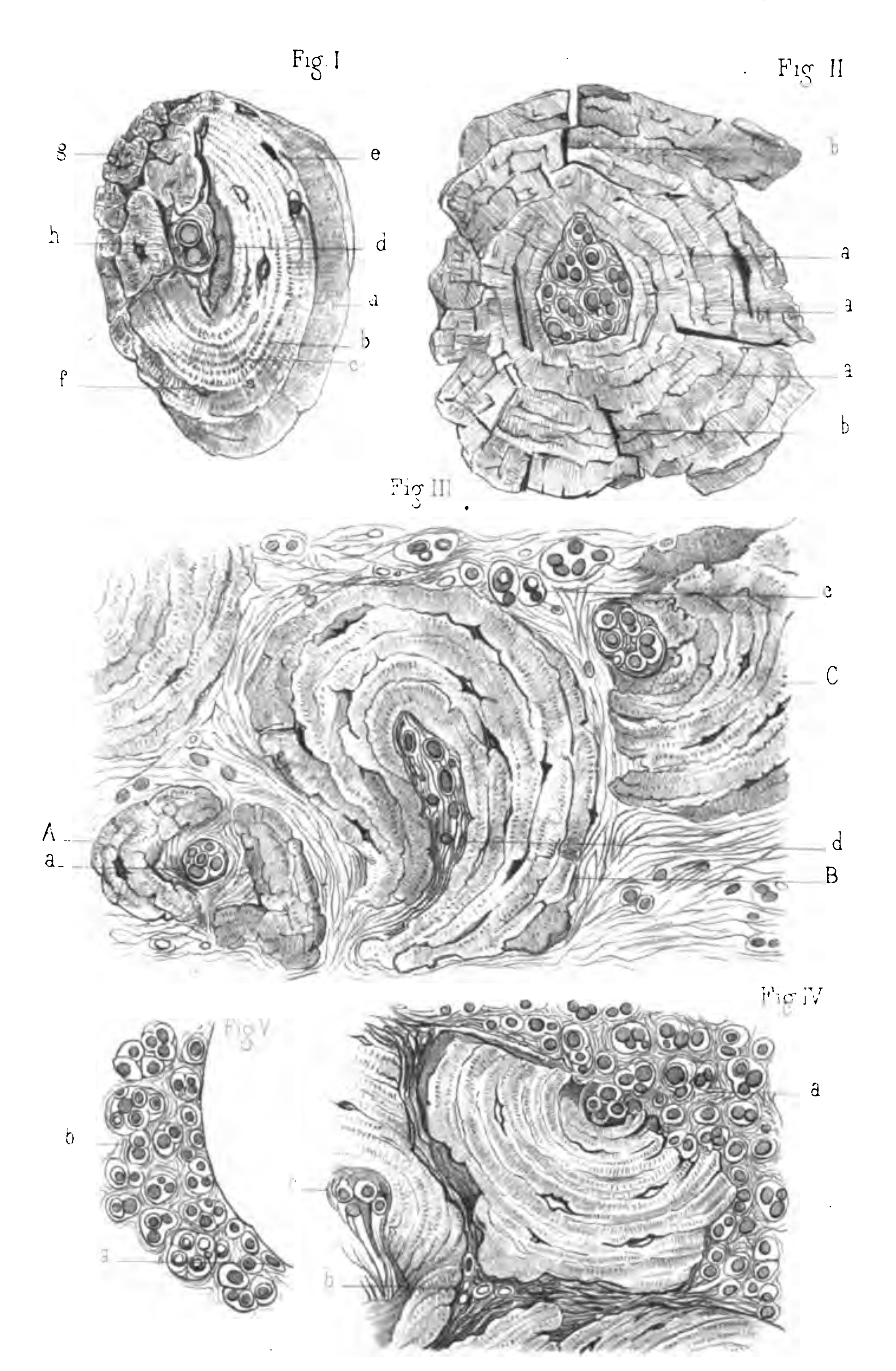
B

a c b c a c

A

a c b c a c

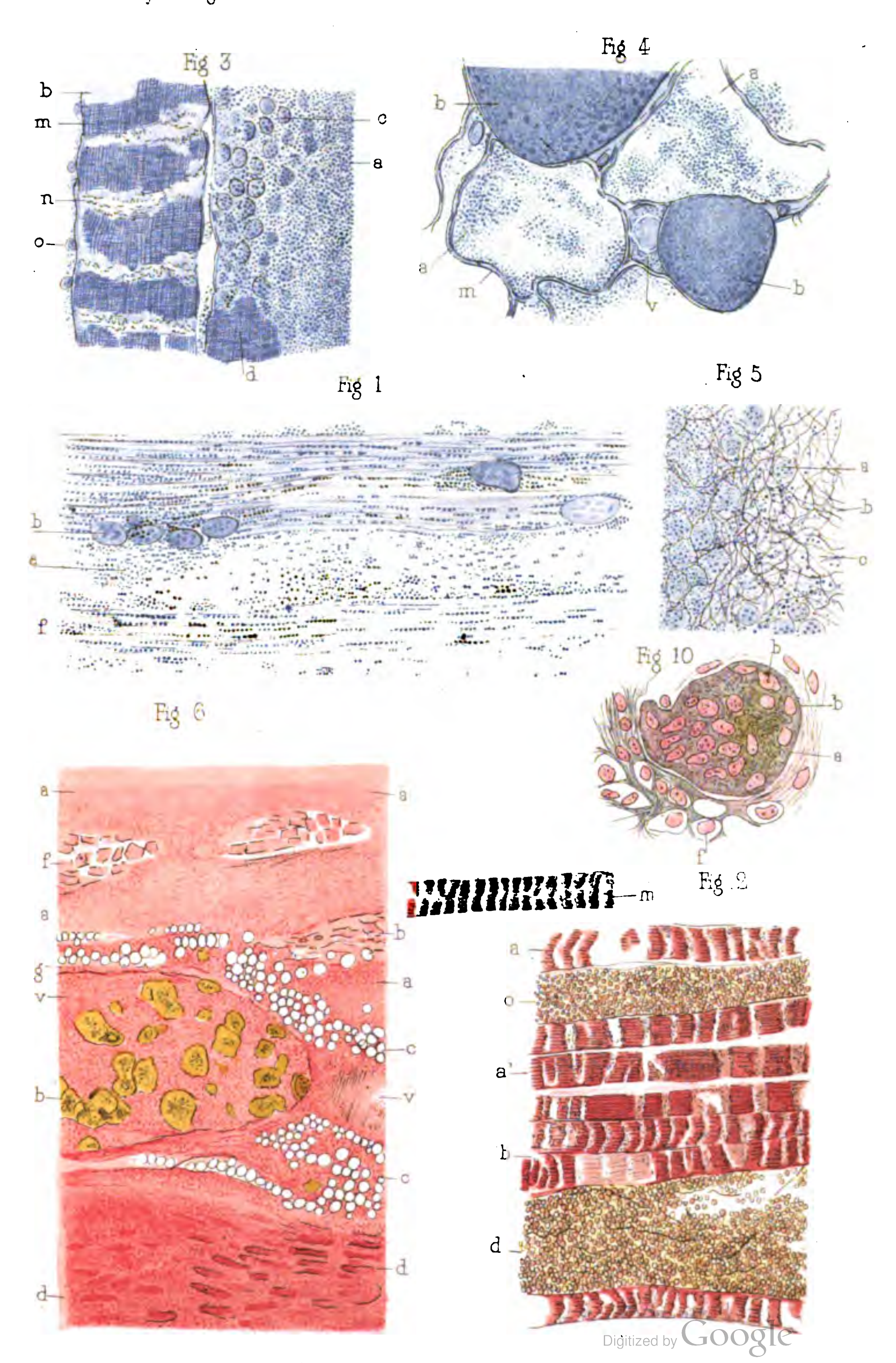




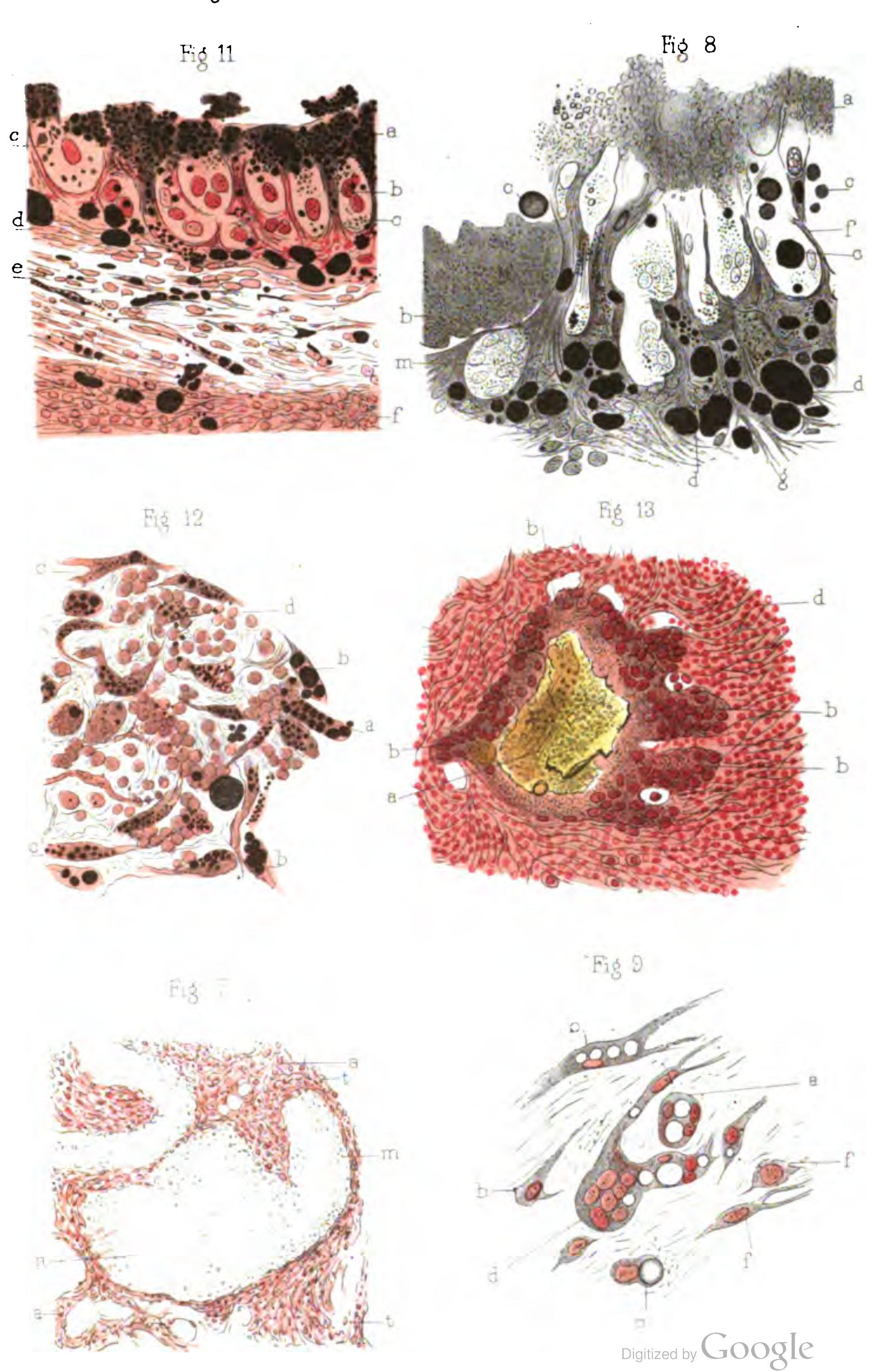
Imp. Lemercier & Cie Paris.

Meheux lith

G. Masson, Editeur



Cornil et Karmanski del Imp Lemercier & Cie Paris Nicolet lith.



Cornil et Karmanski del.

Imp. Lemercier & Cie Paris

Nicolet lith




UNIVERSITY OF MICHIGAN
3 9015 06978 8100

